

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

**Studying physical and biochemical interactions in bacterial communities
using microfabricated devices**

Ph.D. értekezés tézisei

Sipos Orsolya

Témavezető: **Dr. Galajda Péter**
tudományos főmunkatárs



MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
SZEGEDI BIOLÓGIAI KUTATÓKÖZPONT
BIOFIZIKAI INTÉZET

Szeged, 2015

Az értekezés alapjául szolgáló, referált nemzetközi folyóiratokban megjelent közlemények:

- I. K. Nagy, **O. Sipos**, E. Gombai, A. Kerényi, S. Valkai, P. Ormos, and P. Galajda.
Interaction of bacterial populations in coupled microchambers.
Chem. Biochem. Eng. Q. **28**, 225 (2014)
- II. **O. Sipos**, K. Nagy, and P. Galajda.
Patterns of collective motion of swimming and non-swimming bacteria in microfluidic devices.
Chem. Biochem. Eng. Q. **28**, 233 (2014)
- III. **O. Sipos**, K. Nagy, R. Di Leonardo, and P. Galajda.
Hydrodynamic trapping of swimming bacteria by convex walls.
Phys. Rev. Lett. **114**, 258104 (2015)
- IV. K. Nagy*, **O. Sipos***, S. Valkai, É. Gombai, O. Hodula, Á. Kerényi, P. Ormos, and P. Galajda.
Microfluidic study of the chemotactic response of *Escherichia coli* to amino acids, signaling molecules and secondary metabolites.
Biomicrofluidics **9**, 044105 (2015)

* A megjelölt szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá az elért tudományos eredményekhez.

Az értekezéshez nem kapcsolódó, referált nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény:

- V. Gy. M. Szabo, **O. Haja**^{**}, K. Szatmary, A. Pal, and L. L. Kiss.
Limits on Transit Timing Variations in HAT-P-6 and WASP-1.
Information Bulletin on Variable Stars **5919**, 1 (2010)

^{**} *Születési név.*

1. Bevezetés

A baktériumok gyakran alkotnak bonyolult, jól szervezett közösségeket, melynek során fizikai és biokémiai kölcsönhatásban állnak környezetükkel, illetve más mikroorganizmusokkal. Ezen kölcsönhatások alapvetően befolyásolják a biofilmképzés, illetve a bakteriális fertőzések kialakulását, mely folyamatok mélyebb megértése érdekében a sejtek környezetükkel, illetve más sejtekkel való kölcsönhatásait vizsgáltuk egyes sejt, illetve populáció szinten.

Flagellákkal rendelkező baktériumok, mint az általunk használt modellorganizmus, az *Escherichia coli* (*E. coli*) úszómozgása hosszabb egyenes szakaszokból, illetve pillanatnyi, véletlen irányváltoztatásokból áll. Ezt a mozgásformát találóan “run and tumble”-nek nevezzünk. Matematikai szempontból a “run and tumble” típusú helyváltoztatást véletlen bolyongással írhatjuk le. Ez a mozgási forma lehetőséget ad a baktériumok számára, hogy alaposan feltérképezzék környezetüket. A baktériumok random úszómozgást számos környezeti hatás befolyásolja (például a környezet topológiája, illetve a tápanyagok, jelzőmolekulák heterogén eloszlása), melyek közül néhányat a következőkben röviden áttekintünk.

Korábban megfigyelték, hogy úszó mikroorganizmusok felhalmozódnak szilárd felületek közelében. Egyes elméletek felvetették, hogy amikor baktériumok szilárd felszínnek közelében úsznak egy hidrodinamikai csapdázó erő lép fel, ami a sejteket a felület közelében tartja, míg más magyarázatok megkérdőjelezték ennek a hidrodinamikai kölcsönhatásnak a jelenlétét. Bár a ezen korábbi modellek meg tudják magyarázni a megfigyelt jelenség egy-egy aspektusát, eddig nem állt rendelkezésre egy átfogó, teljes értékű modell, ami egyértelmű magyarázatot adna a sejtek szilárd felületek melletti felhalmozódására. A jelenség megértése orvosi gyakorlati szempontból is jelentőséggel bír. A biofilmek olyan multicelluláris bakteriális közösségek, melyek szilárd felületekhez kötötten jönnek létre. Az egyes baktériumsejtek fizikai kölcsönhatása szilárd felszínekkel alapvetően meghatározza a biofilmek kialakulásának folyamatát. Orvosi implantátumok, illetve beültetett katéterek esetén a kialakult biofilmek elősegíthetik súlyos bakteriális fertőzések kialakulását, mivel védeltséget nyújtanak a baktériumsejteknek az orvosi gyakorlatban alkalmazott antibiotikumok ellen.

A baktériumok úszómozgását a környezettel való fizikai kölcsönhatásokon túl a szomszédos sejtekkel való interakciók is befolyásolják. Ez a jelenség különösen jól kifejezett nagy sűrűségű sejt kultúrákban, ahol a sejtek közötti kis távolság miatt fellépő fizikai és hidrodinamikai kölcsönhatások módosítják a “run and tumble” típusú úszómozgást. Nagy sűrűségű kultúrákban a sejtek sebességének nagysága és iránya szinkronizálódik és baktériumokból álló örvények alakulnak ki. Ezek a mintázatok azonban rövid életűek és néhány másodperc alatt újraformálódnak. Ezen fizikai szempontból érdekes jelenség számos előnnyel szolgálhat a természetben. A közeg intenzív keverése a tápanyagok egyenletesebb eloszlását teheti lehetővé a teljes populáció számára, illetve egyes biokémiai jelzőmolekulák gyorsabban szétterjednek ilyen környezetben, mivel a sejtek gyors mozgása megnöveli az effektív diffúzió sebességét. Az utóbbi években már néhány mérnöki alkalmazásra is született példa a mikroorganizmusok által hajtott mikroszkópikus eszközök terén.

Természetes környezetükben a baktériumok számos biológiai, kémiai jelzőmolekulával kerülnek kölcsönhatásba, melyek szintén befolyásolhatják a sejtek úszási mintázatait. Számos baktériumfaj rendelkezik a kemotaxis képességével, ami a lehetővé teszi, hogy receptormolekulák segítségével érzékeljék a környezetükben található kémiai jelek koncentrációjának térbeli eloszlását és megtalálják a számukra kedvező környezeti feltételeket.

Az utóbbi időben az is nyilvánvalóbbá vált, hogy a baktériumok nem csupán magányos, egysejtű organizmusok, hanem komplex kommunikációra képesek más baktériumokkal, illetve eukarióta sejtekkel. Az egyik legalaposabban tanulmányozott jelenség a bakteriális kommunikációban az úgynevezett quorum érzékelés, mely során a sejtek kis molekulatömegű jelzőmolekulák kibocsátásával képesek monitorozni a lokális sejtsűrűséget (mivel a kibocsátott, szabadon diffundáló jelzőmolekulák koncentrációja arányos a mikrokörnyezetben található baktériumsejtek számával). Amennyiben ez a jelzőmolekula koncentráció meghalad egy bizonyos szintet, a sejtek képesek összehangoltan megváltoztatni génexpressziós mintázatukat és olyan fontos folyamatok kapcsolnak be, mint a biofilm képzés, virulencia faktorok termelése, sporuláció, exoenzimok vagy antibiotikumok termelése. A Gram-negatív baktériumok általában a sejtmembránon keresztül szabadon diffundáló N-acil-homoszerin-lakton (AHL) molekulákat használnak kommunikációs jelekként, melyek jellemzőek az egyes baktériumfajokra. Az utóbbi

időben kiderült, hogy számos esetben egyes baktériumfajok képesek értelmezni a mások által használt kommunikációs szignálokat (például az *E. coli* képes AHL jelzőmolekulákat felismerni és reagálni rájuk, azonban nem képes AHL termelésre). Amíg ezek a molekulák természetes jelekként szolgálnak a baktériumok számára, érdekes kérdés, hogy rendelkeznek-e kemoeffektor potenciállal is. A quorum érzéklés és a kemotaxis kapcsolata különösképpen jelentős lehet, ha figyelembe vesszük, hogy mindkét jelenség számos esetben alapvető szerepet játszik a bakteriális fertőzések kialakulásában.

A baktériumok kölcsönhatásainak tanulmányozását nagymértékben forradalmasította a hagyományos mikrobiológia ötvözése a legújabb mikrotechnológiával. A mikrofluidika a folyadékok mikrométeres skálán történő manipulálásával (keverés, áramlás) foglalkozó multidiszciplináris tudományterület, mely az utóbbi évtizedekben egyre nagyobb teret nyert a biológiai, biokémiai, orvosi kutatásokban. Ezen technológiával létrehozott, pontosan kontrollált mikrokörnyezetek alkalmazása a mikrobiológiai kutatásokban lehetőséget teremt a baktériumok és környezetük közötti fizikai, biokémiai kölcsönhatások minden eddiginél alaposabb vizsgálatára.

Kísérleteink során a mikrofluidikai eszközök segítségével vizsgáltuk, hogyan befolyásolják a baktériumsejtek úszómozgását a sejtek és környezetük, illetve a szomszédos sejtek között fellépő alapvető fizikai, biokémiai kölcsönhatások.

2. Célkitűzések

Munkám során baktériumsejtek úszómozgását vizsgáltam többféle mikrostrukturált környezetben. Kísérleteink célja néhány fontos, a komplex mikrobiális közösségek létrehozásában és a biofilm képződésben alapvető szerepet játszó fizikai és biokémiai sejt-felszín, illetve sejt-sejt kölcsönhatás szerepének megértése volt.

Baktériumsejtek és szilárd felületek, illetve egyes úszó sejtek között fellépő fizikai és hidrodinamikai kölcsönhatásokat vizsgáló kísérleteink során a következő kérdések megválaszolását tűztük ki célul:

- Milyen fizikai folyamatok játszanak szerepet a szilárd felszínek mellett megfigyelt sejtfelhalmozódásban?
- Hogyan befolyásolja a felszín geometriája a sejtek felületekhez való kitapadását?
- Hogyan hat a környezet topológiája (falak, kamrák jelenléte) nagy sűrűségű sejt kultúrákban a baktériumok úszómozgására?
- Hogyan lehetséges befolyásolni baktériumsejtek úszási mintázatait a környezet geometriájának megváltoztatásával?

A baktériumok közötti biokémiai kommunikáció vizsgálatához egy új mikrofluidikai eszköz kidolgozását tűztük ki célul, amely segítségével áramlásmentes környezetben vagyunk képesek lineáris kémiai gradiens gyors és pontos létrehozására. Ezen eszköz segítségével végrehajtott kísérleteink során a következő célokat fogalmaztuk meg:

- A kemotaxis és a quorum érzékelés közötti közvetlen kapcsolatrendszer tanulmányozása.
- A bakteriális kommunikációban szerepet játszó jelzőmolekulák (AHL-ek, másodlagos metabolitok) kemoeffektor hatásának vizsgálata.
- Baktériumpopulációk komplex kémiai kommunikációjának vizsgálata.

3. Anyagok és módszerek

3.1 Mikrofabrikáció

A kísérleteink során használt polidimetilsziloxánból (PDMS, egy szilícium alapú szerves polimer) készült mikrofluidikai eszközöket a mikrotechnológiai gyakorlatban elterjedt szoft-litográfias eljárással készítettük. Ehhez először UV fotolitográfiával öntőformákat kell készítenünk, majd ezek segítségével tetszőleges számú polimer alapú chip-et állíthatunk elő. Az általunk tervezett eszközök mintázatát króm maszkra, illetve emulziós filmre nyomtatva fotolitográfias maszkot készítettünk az öntőforma előállításához. Az öntőforma készítés során

egy szubsztrátra (üveg, szilícium) vékony rétegben felvitt fényérzékeny anyagot (fotoreziszt) megfelelően kialakított maszkon keresztül UV fénnel világítottuk meg, mellyel az általunk tervezett alakzatokat alakítottuk ki a fotoreziszt rétegben. Az öntőformákat SU-8-ból, egy epoxi alapú negatív fotorezisztből, alakítottuk ki 100 mm átmérőjű szilícium lemezekre, illetve mikroszkóp tárgylemezekre. Az öntőformákat ezután vákuumkamrában szilanizáltuk, hogy megelőzzük a PDMS permanens tapadását az öntőformákhoz, majd folyadék halmazállapotú, nem polimerizált PDMS keverékkel kiöntöttük az öntőformákat. 40-90°C-on inkubáltuk az eszközöket (2-24 h), amíg a PDMS teljesen polimerizálódott. Ezután az elkészült mikrofluidikai eszközöket leválasztottuk az öntőformákról, majd a bemeneti és kimeneti nyílásokat kilyukasztottuk. A chipok végső szerkezetének megfelelően oxigén plazmával történő kezelés segítségével az elkészült eszközöket mikroszkóp tárgylemezhez rögzítettük, vagy egy alumínium-oxid membránhoz ragasztottuk, vékony folyékony PDMS rétegbe való pecsételéssel.

3.2 Sejtenyésztés

Kísérleteink során az *E. coli* HCB33, HCB437 (a GFP génjét kódoló pMPMA2-GFPmut2 plazmidot hordozó törzsek), az *E. coli* W3110 (lac promóterrel szabályozott GFP termelésre képes törzs), illetve a *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) PUPa3 baktériumtörzseket használtuk.

A sejteket egy éjszakán át 3 ml LB médiumban tenyésztettük rázóinkubátorban 30°C-on. A kísérletek reggelén 1000-szeresen visszahígítottuk a sejteket, és megvártuk amíg elérjük a 0.5-0.9 optikai denzitást, fotométerben 600 nm-es hullámhosszon mérve (OD₆₀₀).

3.3 Mikroszkópia

A képalkotáshoz egy Nikon Eclipse Ti-E epifluoreszcens mikroszkópot (Nikon Inc.) használtunk. A mikroszkóp 10-szeres, illetve 40-szeres nagyítású Plan Fluor objektívekkel, egy GFP-re hangolt fluoreszcens szűrőkészlettel (Chroma Inc.), egy Prior Proscan III motorizált tárgyasztallal, illetve egy Prior Lumen 200Pro higany ívlámpával (Prior Scientific Inc.) volt felszerelve. A mikroszkópos felvételek készítése alatt a berendezést a Nikon NIS Elements AR szoftverrel (Nikon Inc.) vezéreltük. Az elrendezéshez hozzátartozott még egy Rolera em-c2

digitális EM-CCD kamera (QImaging Corp.), illetve Andor NEO sCMOS kamera (Andor Technology Ltd.).

3.4 Mikrofluidikai eszközünkben létrehozott kémiai gradiens jellemzése és modellezése

Az általunk kifejlesztett áramlásmentes kémiai gradiens generátorban kialakuló koncentrációviszonyokat piranin (Sigma-Aldrich), egy vízben oldódó fluoreszcens festék segítségével jellemeztük. A gradiens jellemzésére irányuló kísérleteink alatt 0.1 μM és 1 μM piranin oldatokkal töltöttük fel az eszköz egyik rezervoárját, míg a másik rezervoárba nem fluoreszcens foszfát puffert töltöttünk, a megfigyelési csatornába pedig a festék és a puffer 1:1 arányú keveréke került. Time-lapse videók készítésével követtük a gradiens kialakulásának sebességét, illetve a gradiens alakját és nagyságát. A mért pixelintenzitás értékek kalibrációja során mind a rezervoárokat, mind a megfigyelési csatornát ismert koncentrációjú festékoldattal töltöttük fel, majd a csatornában mért átlagos fluoreszcencia-intenzitás értéket a festékkoncentráció közvetlen reprezentációjának tekintettük.

Comsol Multiphysics 4.3a szofver “Transport of Diluted Species” modelljének alkalmazásával két dimenzióban szimuláltuk a chipünkben a kémiai gradiens kialakulásának dinamikáját, illetve a gradiens időbeli stabilitását.

3.5 Képfeldolgozás

Az adatok kiértékelése, illetve a képfeldolgozás folyamán a Fiji nevű nyílt forráskódú szoftvercsomagot, illetve a Matlab (MathWorks Inc.) programcsomagot használtuk.

4. Eredmények

1. Úszó *E. coli* baktériumsejtek szilárd felületekkel történő fizikai kölcsönhatását vizsgáltam a felszín geometriájának függvényében egy általam készített mikrofluidikai chipben. Kísérleti eredményeink azt mutatták, hogy egyenes falakkal való ütközés után a sejtek 90% követte a felszínt, míg az 50 μm -nél nagyobb görbületi sugarú oszlopoknak ütköző sejtek 60-90%-a

csapdázódott a felület mentén, és követte az oszlopok falának görbült felületét. Kimutattam, hogy a nagyobb görbületi sugarú oszlopok mellett hosszabb időt töltöttek a sejtek, illetve sebességük csökkent a szabadon úszó sejtekhez képest képest, azonban nem változott a görbületi sugár függvényében. Megfigyeltem, hogy az *E. coli* sejtek nem párhuzamosan úsznak az egyenes szilárd felületek felszínével, hanem hosszanti tengelyük átlagosan 5°-os zár be a felszínnel. Megfigyeléseink a szilárd felületek közelében úszó mikroorganizmusok illetve a felszín között fellépő hidrodinamikai csapdázóerő jelentését támasztják alá, ami a szilárd felületek követésére kényszeríti a sejteket, még abban az esetben is ha a felület konvex görbületű. Megvizsgáltam, hogy a felszín geometriája, hogyan hat a sejtek felületekre való kitapadására, ahol azt találtam, hogy a nagyobb görbületi sugarú oszlopokhoz több baktériumsejt tapadt ki egységnyi felületre vonatkoztatva, ami a felületek geometriájának szerepét, illetve a hidrodinamikai csapdázás jelentőségét mutatja a biofilmképzés első lépéseiben.

Kollaborációs partnerünkkel, Roberto Di Leonardo-val (Sapienza University of Rome) a hidrodinamikai csapdázás egyszerű modelljét dolgoztunk ki. A modell által adott eredmények teljes mértékben összhangban voltak kísérleti eredményeinkkel.

2. Nagy sejtkoncentrációjú *E. coli* kultúrákban kialakuló úszási mintázatokat vizsgáltam mikrofluidikai chipekben. Egyedi cseppekben szabadon úszó *E. coli* sejtek nagy sejtsűrűség esetén összehangolják úszási sebességük nagyságát és irányát a szomszédos baktériumsejtekkel, és jellegzetes, együtt úszó sejtcsoportokat alkotnak, melyek örvények, illetve sugárszerűen előretörő alakzatok formáját veszik fel. Ezen domének átlagos mérete kb. 10-30 μm , élettideje mindössze néhány másodperc. Az általam készített mikrofluidikai chip kör alakú belső falakkal rendelkező kamrákat tartalmazott, amelyekben sikerült a sejtek eredetileg dinamikus, gyorsan fluktuáló úszómozgását hosszabb időre stabilizálni, irányítani, illetve jellemezni.

3. Csoportunkban kifejlesztettünk egy új, áramlásmentes kémiai gradiens generátor mikrofluidikai chipet, melynek megfigyelési csatornájában 3-5 perc alatt stabil, lineáris, jól szabályozható kémiai gradiens alakul ki. Méréseink szerint a kialakult gradiens meredeksége 24 óra alatt mindössze 15%-ot csökkent. Eszközünk kemotaxis vizsgálatokra való

alkalmazhatóságát jól ismert kemoeffektor anyagokkal (aszpartát és nikkel) teszteltük, és bebizonyítottunk, hogy eszközünk alkalmas gyors bakteriális kemotaxis válaszok kimutatására. Módszerünk érzékenysége lehetővé tette, hogy kimutassuk, hogy a korábban semlegesnek tartott lizin aminosav gyenge attraktánsként hat *E. coli* sejtekre, illetve hogy megerősítsük, hogy az arginin nem rendelkezik kemoeffektor hatással.

4. Eszközünk segítségével vizsgáltuk *E. coli* baktériumok bakteriális kommunikációban szerepet játszó jelmolekulákra adott kemotaxis válaszát. Kimutattuk, hogy az N-(butanoil)-homoszerin-lakton (C4-HSL), illetve az N-(3-oxododekanoil)-homoszerin-lakton (oxo-C12-HSL), a *P. aeruginosa* által termelt quorum érzékelésben alkalmazott jelzőmolekulák tranziens pozitív kemotaxis választ váltanak ki *E. coli* sejtekben. Továbbá kimutattuk, hogy a pyocianin, a *P. aeruginosa* által termelt másodlagos anyagcseretermék és virulenciafaktor gyenge attraktáns, míg a pyoverdinek, a vas metabolizmusában szerepet játszó sziderofór molekulák, repellensek.

5. Megmutattuk, hogy a kémiai gradiens generátor chipünk alkalmas egymás mellett élő baktériumpopulációk vizsgálatára, ahol az egyes mikrobiális közösségek fizikailag elválasztva, azonban biokémiai kapcsolatban állnak egymással. Chipünkben az egyik rezervoárban lévő sejtek által termelt anyagokból kémiai gradiens épül fel a megfigyelési csatornában, ami lehetőséget ad az itt lévő sejtek kemotaxis válaszána tanulmányozására. Kimutattuk hogy egy tápanyagdús környezetben növekvő *E. coli* populáció által termelt anyagcseretermékek vagy jelzőmolekulák (pl. etanol, acetát, indol) repellensként hatnak egy szomszédos *E. coli* populációra, illetve, egyelőre nem azonosított kémiai komponensek elősegítik a sejtek felületekhez történő tapadását. További kísérleteinkben kimutattuk, hogy az előző kísérleti konfigurációhoz hasonlóan egy tápanyagdús környezetben növekvő *P. aeruginosa* populáció által termelt kémiai vegyületek, nagy mértékben megnövekedett sejtadhézióhoz vezetnek egy szomszédos *E. coli* populációban, illetve szintén negatív kemotaxis választ indukálnak. Kísérletei eredményeink arra engednek következtetni, hogy a bakteriális kommunikációban is szerepet játszó jelzőmolekulák szerepet játszhatnak az *E. coli* sejtek megfigyelt negatív kemotaxis válaszána kialakulásában.

5. Összefoglalás

Munkám során flagellával rendelkező baktériumok úszómozgását vizsgáltam mikrofluidikai eszközök segítségével. Az általam tanulmányozott folyamatok, úgymint a sejt-sejt, illetve sejt-felszín kölcsönhatások, a sejtadhézió, a kemotaxis, a bakteriális kommunikáció mind fontos szerepet játszanak komplex mikrobiális közösségek létrejöttében, a biofilm képződés folyamatában, illetve a bakteriális fertőzések kialakulásában. Eredményeink reményeim szerint hozzájárulnak az egyes baktériumsejtek illetve mikrokörnyezetük között létrejövő fizikai és biokémiai kölcsönhatások a komplex bakteriális közösségek kialakulásában, illetve a bakteriális fertőzésekben játszott szerepének mélyebb megértéséhez.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném legmélyebb köszönömetem és hálám kifejezni témavezetőm, Galajda Péter felé, aki rengeteg energiát és időt fordított arra, hogy bevezessen a biofizikai kutatás rejtelseibe. Péter egy kiváló tanár, nagyszerű kutató és igazán inspiráló kolléga. Az ő támogatása és segítsége nélkül ez a munka nem lett volna lehetséges.

Szeretném megköszönni Valkai Sándornak a munkám során nyújtott útmutatását, innovatív ötleteit és baráti támogatását.

Szeretném megköszönni a Biofizikai Intézet minden munkatársának az itt töltött évek során nyújtott rengeteg segítséget és támogatást. Külön köszönetet szeretnék mondani Annának, Laccernekné, Lórinak, Gasztonnak, Andrásnak, Lászlónak, Krisztinek, Orsinak, Ádámnak, Anikónak, Beának és Zsófinak, akik felejthetlenné tették az itt töltött éveket.

Hálás köszönetem szeretném kifejezni, Prof. Ormos Pál igazgató úrnak, hogy lehetővé tette számomra, hogy az intézetben dolgozzak. Itt töltött éveim alatt egy igazán sikeres kutató példaképeként szolgált számomra.

Köszönettel tartozom Zimányi Lászlónak, a Biofizikai Intézet jelenlegi igazgatójának, aki gondos odafigyeléssel követi tudományos karrierem.

Külön köszönetem szeretném kifejezni a családom tagjainak, különösképpen a szüleimnek és a bátyámnak, szerető gondoskodásukért és támogatásukért.

Végül, de nem utolsósorban szeretnék köszönetet mondani férjemnek, Maksim Siposnak őszinte szeretetért, bátorításáért, valamint soha nem múló lelkesedéséért és optimizmusáért.

Tudományos munkámat a Magyar Tudományos Akadémia “Lendület” Programja támogatta.

Társszerzői nyilatkozat

Alulírott Dr. Galajda Péter felelős szerzőként hozzájárulok ahhoz, hogy Sipos Orsolya felhasználja a lent megjelölt közleményben foglalt eredményeinket a Szegedi Tudományegyetem Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola keretében a Ph.D. fokozat eléréséért benyújtott dolgozatában. A szóban forgó közleményben illetve a jelölt disszertációjában bemutatott eredmények elérésében a jelöltnek jelentős szerepe volt. Meghatározó szerepet töltött be a baktériumpopulációk interakcióját bemutató kísérletek elvégzésében és az adatok elemzésében. Ezeket az eredményeket más nem használja fel tudományos fokozat megszerzésekor.

K. Nagy, **O. Sipos**, E. Gombai, A. Kerényi, S. Valkai, P. Ormos, and P. Galajda. Interaction of bacterial populations in coupled microchambers. *Chem. Biochem. Eng. Q.* **28**, 225 (2014)


.....
Galajda Péter

Szeged, 2015. június 20.