

Научная статья

УДК 579.22

DOI: <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2022-12-2-299-309>



Влияние низких концентраций кофеина и колхицина на рост и биопленкообразование микроорганизмов

Людмила Алексеевна Максимова, Юлия Александровна Маркова,
Анна Леонидовна Турская, Виктор Александрович Быбин

Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН,
г. Иркутск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Максимова Людмила Алексеевна, VendyS@yandex.ru

Аннотация. Изучено действие алкалоидов кофеина и колхицина в низких концентрациях на рост и биопленкообразование ризосферных микроорганизмов – грамположительного *Rhodococcus qingshengii* и граммотрицательного *Rhizobium radiobacter*. Алкалоиды растений эффективно защищают их от поедания животными различных таксонов, а также от грибных и бактериальных инфекций. Алкалоиды являются частью сложной, эволюционно сложившейся системы растительно-микробных взаимодействий, и их присутствие в среде в низких концентрациях естественно. Одним из решающих факторов распространения микроорганизмов является биопленкообразование. Алкалоиды добавляли в бактериальную суспензию во временные промежутки, соответствующие разным фазам формирования биопленок. Для определения уровня биопленкообразования бактериальные клетки окрашивали кристаллическим фиолетовым. По уровню оптической плотности бактериальной суспензии оценивали степень воздействия алкалоидов на ее рост и биопленкообразование. Впервые выявлен факт влияния кофеина и колхицина в концентрациях 10^{-5} г/л на рост и биопленкообразование микроорганизмов. Алкалоиды не влияли на рост суспензии грамположительного *Rhodococcus qingshengii*, но эффективно подавляли суспензию граммотрицательного *Rhizobium radiobacter*. *Rhodococcus qingshengii* проявлял большую чувствительность к алкалоидам на стадии формирования биопленки, а *Rhizobium radiobacter* – на стадии «зрелых» биопленок. Действие алкалоидов могло выражаться как в подавлении, так и в усилении роста биопленок. Предполагается, что наиболее вероятен механизм действия растительных алкалоидов на уровне сигнальных систем и чувства кворума бактерий, что позволяет даже при значительном снижении количества алкалоидов в условиях перманентного антагонизма с постоянно разрушающими их фитопатогенами сохранять защитную функцию.

Ключевые слова: колхицин, кофеин, биопленки, *Rhodococcus qingshengii*, *Rhizobium radiobacter*

Благодарности. Исследование проведено с использованием коллекции микроорганизмов ЦКП «Биоресурсный центр» Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН (г. Иркутск).

Финансирование. Работа выполнена в рамках проекта Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН № 121031300011-7.

Для цитирования: Максимова Л. А., Маркова Ю. А., Турская А. Л., Быбин В. А. Влияние низких концентраций кофеина и колхицина на рост и биопленкообразование микроорганизмов // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2022. Т. 12. N 2. С. 299–309. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2022-12-2-299-309>.

Effect of low concentrations of caffeine and colchicine on microbial growth and biofilm formation

Lyudmila A. Maksimova, Julia A. Markova,
Anna L. Turskaya, Viktor A. Bybin

Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS,
Irkutsk, Russian Federation

Corresponding author: Lyudmila A. Maksimova, VendyS@yandex.ru

Abstract. A study into the effect of low concentrations of caffeine and colchicine alkaloids on the growth and biofilm formation of rhizospheric microorganisms – Gram-positive *Rhodococcus qingshengii* and Gram-negative *Rhizobium radiobacter* – is presented. Alkaloids present in plants effectively protect them from being eaten by animals of various taxa, as well as from fungal and bacterial infections. Forming part of a complex, evolutionary system of plant-microbial interactions, they occur naturally in the medium at low concentrations. One of the decisive factors in the spread of microorganisms is the formation of biofilms. In the study, alkaloids were added to the bacterial suspension at time intervals corresponding to distinct phases of biofilm formation. In order to determine the level of biofilm formation, bacterial cells were stained with crystal violet. The optical density of the suspension was used to assess the effect of alkaloids on bacterial growth and biofilm formation. The effect of caffeine and colchicine in concentrations of 10^{-5} g/L on the growth and biofilm formation of microorganisms is revealed for the first time. Although alkaloids did not affect the growth of the suspension of Gram-positive *Rhodococcus qingshengii*, they effectively suppressed the suspension of Gram-negative *Rhizobium radiobacter*. While *Rhodococcus qingshengii* showed greater sensitivity to alkaloids at the stage of biofilm formation, *Rhizobium radiobacter* was more sensitive at the stage of "mature" biofilms. The effect of alkaloids could be expressed both in terms of suppression and enhancement of biofilm growth. It can be assumed that the mechanism of action of plant alkaloids at the level of signaling systems and bacterial quorum sensing allows the protective function to be maintained even with a significant decrease in the number of alkaloids under conditions of permanent antagonism in which they are constantly being destroyed by phytopathogens.

Keywords: colchicine, caffeine, biofilms, *Rhodococcus qingshengii*, *Rhizobium radiobacter*

Acknowledgements. The study was carried out using the collection of microorganisms of the Central Collective Use Center "Bioresource Center" of the Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS (Irkutsk).

Funding. The work was carried out within the framework of the project of the Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS no. 121031300011-7.

For citation: Maksimova L. A., Markova J. A., Turskaya A. L., Bybin V. A. Effect of low concentrations of caffeine and colchicine on microbial growth and biofilm formation. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2022;12(2):299-309. (In Russian). <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2022-12-2-299-309>.

ВВЕДЕНИЕ

Алкалоиды растений – обширная группа соединений вторичного метаболизма, функция которых в организме растений, как предполагается, заключается в аллелопатическом действии против других видов растений [1], защите от поражения животными различных таксонов, а также от грибных и бактериальных инфекций [2]. Антимикробное действие присуще многим растительным алкалоидам, и механизм его активно изучается. Обращение к соединениям природного происхождения продолжает оставаться актуальным в свете решения проблемы преодоления высокорезистентных форм патогенных микроорганизмов, существующих в виде биопленок [3–5]. Несмотря на многочисленные исследования, механизм антимикробного действия алкалоидов тем не менее остается не вполне ясным.

Концентрации алкалоидов для экспериментального воздействия на микроорганизмы часто находятся в пределах 2–10 г/л [6, 7]. Между тем вызывает интерес потенциал алкалоидов в диапазоне субингибирующих концентраций (т.е. значительно ниже минимальной ингибирующей концентрации (МИК)) в перспективе снижения побочного токсического действия. Так, например, кофеин эффективно подавляет рост биопленкообразования *Pseudomonas aeruginosa* в концентрации 40 мг/л (МИК 200 мг/л). Влияние алкалоида авторы связывают с воздействием его на чувство кворума микроорганизма [8]. Берберин (МИК 125 и 17,75 мг/л) эффективно действует на микроорганизмы в концентрации 5–10 мг/л и 10^{-3} г/л [9, 10]. Томатидин подавлял рост *Staphylococcus aureus* в концентрации 8 мг/л [11].

В представленной работе анализируются результаты серии наблюдений за действием алкалоидов кофеина и колхицина в низких концентрациях на рост и биопленкообразование микроорганизмов. Целью исследования являлась оценка возможности воздействия кофеина и колхицина в концентрациях 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} г/л на рост и биопленкообразование *Rhodococcus qingshengii* и *Rhizobium radiobacter*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследования проводили на бактериях: грамположительный *Rhodococcus qingshengii*, штамм 108, выделенный из ризосферы пырея, и грамотрицательный *Rhizobium radiobacter*, штамм B₀542 из коллекции Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН (СИФИБР СО РАН). В качестве среды для культивирования использовали забуференный физиологический раствор (0,6%-й раствор NaCl в 0,01 М фосфатном буфере, pH=7,0) с глюкозой (5 г/л), на основе которого также делались растворы алкалоидов. Матричная бактериальная суспензия выращивалась в колбе в 50 мл буферного раствора при покачивании (60 об/мин), в темноте, 3-е суток при температуре 26 °С. Суспензию разводили буферным раствором до 0,1–0,2 оптической плотности ($\lambda=595$ нм), расквашивали в 96-луночные планшеты и инкубировали при 38 °С, в зависимости от эксперимента 3 или 8 суток. Алкалоиды – кофеин и колхицин – использовали в концентрациях 0,00001; 0,0001; 0,001 г/л. Алкалоиды добавляли сразу (*ab initio*) в 1, 2, 3 или 6-й день культивирования. Оптическую плотность бактериальной суспензии в лунках измеряли на планшетном фотометре iMark™ Microplate Reader (BioRad, США) при $\lambda=595$ нм. Для определения уровня биопленкообразования сорбировавшиеся в лун-

ках 96-луночного планшета бактериальные клетки окрашивали кристаллическим фиолетовым. Через 45 мин инкубации краситель сливали и в лунки планшета вносили 96%-й этанол. Интенсивность окраски кристаллического фиолетового в этаноле определяли при λ , равной 595 или 490 нм. Эксперименты включали 6–10 аналитических и 2–3 биологических повторности. Вариабельность данных оценивали параметрическими статистиками (среднее значение и стандартное отклонение) и непараметрическими (медиана, 25 и 75% квартили, минимаксные значения); достоверность отличий оценивали по критериям Стьюдента и Манна–Уитни ($p<0,05$) соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При культивировании бактериальных суспензий совместно с алкалоидами наличие кофеина и колхицина в среде в концентрации 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} г/л не оказывало существенного воздействия на *Rhodococcus qingshengii*, однако подавляло рост *Rhizobium radiobacter* (рис. 1). Обращает на себя внимание толерантность представителя грамположительных микроорганизмов и чувствительность грамотрицательного вида. В последнем случае примечательно сходство графиков, описывающих эффект разных концентраций, несмотря на порядковые различия.

Влияние на биопленкообразование – одна из важнейших характеристик антибактериальных соединений. Согласно современным представлениям, бактериальная биопленка является сложноорганизованной структурой, претерпевающей циклические изменения состояний (адгезия к субстрату, формирование, созревание, дисперсия) [12]. Одним из условий эффективности антимикробного агента может оказаться

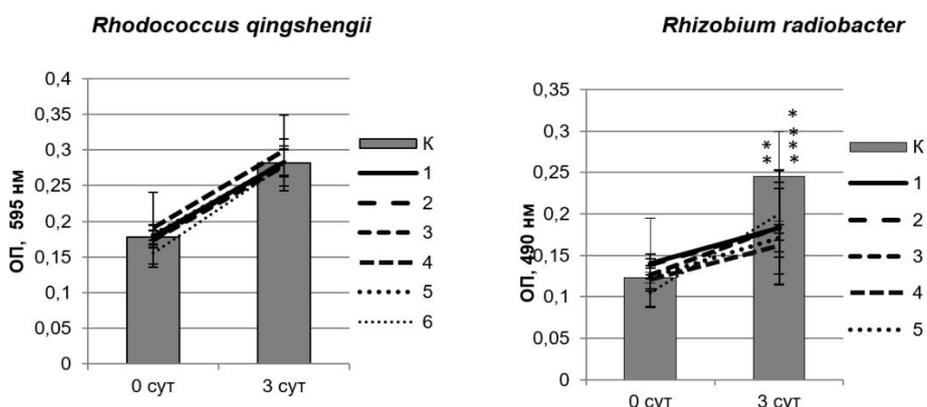


Рис. 1. Влияние кофеина и колхицина на рост бактериальной суспензии.
К – контроль; 1, 2, 3 – концентрации кофеина соответственно 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} г/л;
4, 5, 6 – концентрации колхицина соответственно 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} г/л; по оси ординат: ОП – оптическая плотность.
Данные представлены в виде $M \pm SD$. * – достоверные отличия от контроля ($p<0,05$)

Fig. 1. Effect of caffeine and colchicine on growth of bacterial suspension.
Y-axis: optical density, nm; X-axis: time of cultivation, days. K – control; 1, 2, 3 – concentration of caffeine;
4, 5, 6 – concentration of colchicine: respectively 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} g/l. Alkaloids were added *ab initio*.
Data are presented as $M \pm SD$, * – statistical differences from control, Student test ($p<0,05$)

тактика его применения, направленная на попадание в уязвимую фазу развития бактериального сообщества. Проводилось поэтапное внесение алкалоидов в разные временные точки (*ab initio*, через 1 и 2 суток), предположительно соответствующие разным стадиям развития биопленки исследуемых микроорганизмов (рис. 2). Влияние алкалоидов на процесс биопленкообразования различалось у грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Планктонные клетки *Rhodococcus qingshengii* реагировали на появление в среде колхицина *ab initio* значительным увеличением количества биопленки, причем максимальное ее количество наблюдалось именно при минимальной концентрации алкалоида 10^{-5} г/л. Однако если колхицин был добавлен

в среду через сутки, когда бактерии уже активно формировали биопленку, его присутствие привело в дальнейшем к умеренно выраженному снижению ее количества. Заметим, что наибольшим это воздействие было также для самых низких концентраций – 10^{-4} и 10^{-5} г/л. Дальнейшее созревание биопленки привело к возникновению ее восприимчивости к кофеину во всех 3-х экспериментальных концентрациях. У *Rhizobium radiobacter* добавленный *ab initio* колхицин оказывал умеренно выраженное подавление биопленкообразования во многом схожее с действием на бактериальную суспензию. В дальнейшем, по мере созревания биопленки, оба алкалоида вызывали незначительную стимуляцию ее роста.

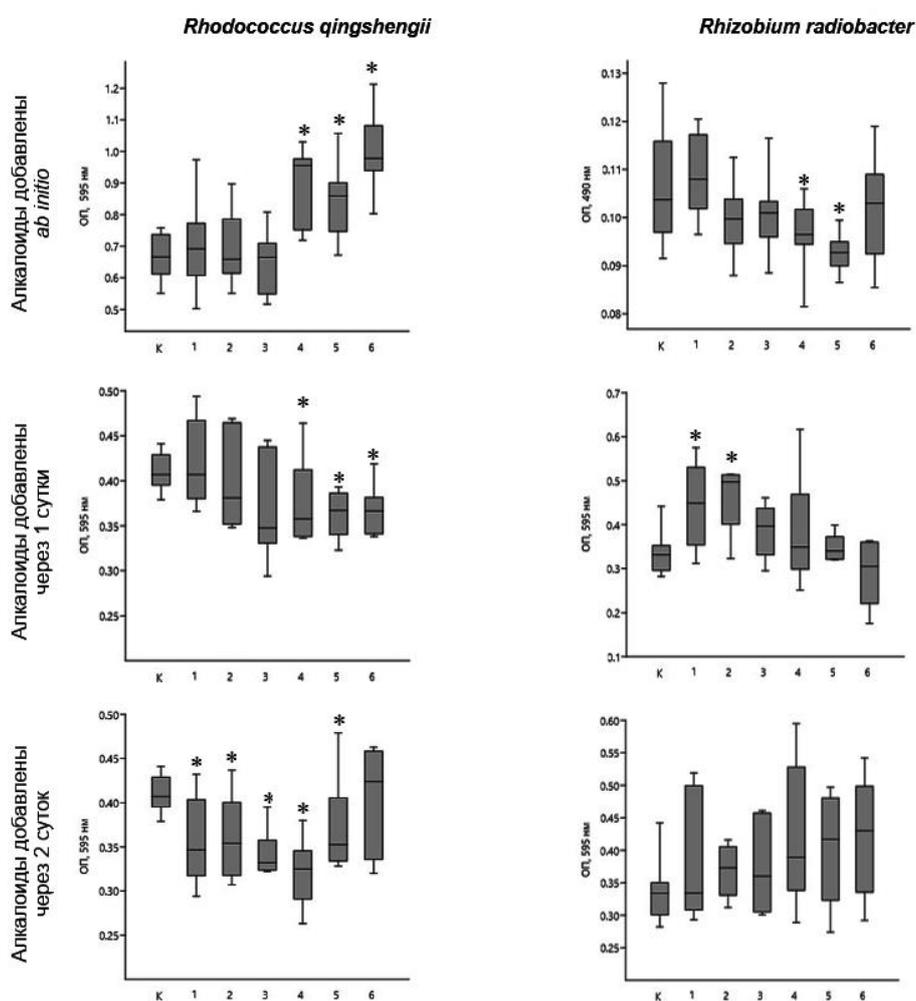


Рис. 2. Влияние кофеина и колхицина на формирование «молодых» биопленок.
 К – контроль; 1, 2, 3 – концентрации кофеина соответственно 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} г/л;
 4, 5, 6 – концентрации колхицина соответственно 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} г/л.

Измерение плотности биопленок проводили на 3-и сутки.

ОП – оптическая плотность; * – достоверные отличия от контроля по U-критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$)

Fig. 2. Effect of caffeine and colchicine on «immature» biofilm formation.

Y-axis: optical density, nm; X-axis: K – control; 1, 2, 3 – concentration of caffeine respectively 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} g/l; 4, 5, 6 – concentration of colchicine respectively 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} g/l.

Biofilms were assayed on 3 day.

Data are presented as «box and whisker» diagram (Me, 25–75 Q, max and min);

* – statistical differences from control Mann–Whitney U-test ($p < 0.05$)

Большой интерес представляет потенциальная способность антимикробных соединений к деструкции уже сформированных биопленок. Сравнивалось воздействие кофеина и колхицина на «зрелые» биопленки (3 и 6 сутки) (рис. 3). Биопленки грамположительного *Rhodococcus qingshengii* оказались более устойчивы к присутствию алкалоидов. Даже если алкалоиды препятствовали формированию биопленки или стимулировали ее рост, как было зафиксировано на 3-и сутки (см. рис. 2), их действие было временным, и плотность биопленок на 8-е сутки приближалась к уровню контроля (см. рис. 3). Биопленки *Rhizobium radiobacter* очевидно оказались более чувствительными к действию обоих алкалоидов (см. рис. 3). Следует отметить способность алкалоидов вызывать диаметрально противоположную реакцию бактериальных клеток – как снижать, так и увеличивать степень биопленкообразования.

Таким образом, колхицин и кофеин в малых концентрациях (10^{-3} , 10^{-4} и 10^{-5} г/л) способны эффективно воздействовать как на грамположительные (*Rhodococcus qingshengii*), так и на грамотрицательные микроорганизмы (*Rhizobium radiobacter*). Алкалоиды могут ингибировать рост клеточных суспензий, вызывать как подавление, так и стимуляцию биопленкообразования, а также индуцировать частичную деструкцию сформированной биопленки. Оба изучаемых вида являются ризосферными, т.е. обитают в почве в зоне

роста корней и, следовательно, включены в сложную сеть межвидовых растительно-микробных взаимодействий. Контакт с вторичными метаболитами растений является постоянным действующим фактором и, очевидно, основой для возникновения механизмов, обеспечивающих их нейтрализацию микроорганизмами. Известно, что *Rhodococcus* обладает мощной ферментативной системой (в частности кофеин-оксидазой [13]) и способен к полному расщеплению кофеина с использованием алкалоида как источника углерода, азота и энергетического ресурса [14]. Это во многом объясняет устойчивость его клеток к кофеину. Нет сведений о деградации родококком колхицина, однако сообщается о факте биотрансформации колхицина дикими почвенными штаммами *Bacillus megaterium*, где ключевым преобразующим фактором является монооксигеназная система [6]. Поскольку *Rhodococcus* обладает монооксигеназной активностью [15], есть основание предполагать, что этот микроорганизм также может успешно преобразовывать колхицин до нетоксичных производных. Немаловажным фактором в устойчивости суспензии клеток *Rhodococcus* к действию алкалоидов (см. рис. 1), возможно, явился мощный слой пептидогликана клеточной стенки, этим грамположительные микроорганизмы принципиально отличаются от грамотрицательных.

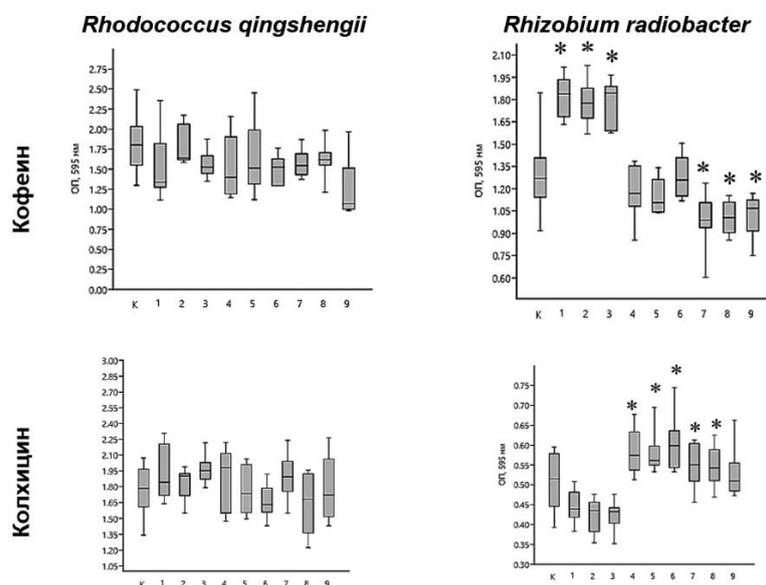


Рис. 3. Влияние алкалоидов на деструкцию «зрелых» биопленок.

К – контроль; 1, 2, 3 – алкалоид добавили сразу в концентрациях 10^{-3} , 10^{-4} и 10^{-5} г/л соответственно; 4, 5, 6 – алкалоид добавили через 3-е суток в тех же концентрациях; 7, 8, 9 – через 6 суток.

Измерение плотности биопленок проводили на 8-е сутки; ОП – оптическая плотность;

* – достоверные отличия от контроля по U-критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$)

Fig. 3. Effect of alkaloids on destruction of «mature» biofilms.

Y-axis: optical density; X-axis: K – control; 1, 2, 3 – alkaloids were added *ab initio* respectively 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} g/l; 4, 5, 6 – alkaloids were added at the same concentration respectively at 3 day; 7, 8, 9 – alkaloids were added at the same concentration respectively at 6 day. Biofilms were assayed on 8 day.

Data are presented as «box and whisker» diagram (Me, 25–75 Q, max and min);

* – statistical differences from control Mann–Whitney U-test ($p < 0,05$)

Т. Робинсон [16] объяснял мощный физиологический эффект малых молекул в малых концентрациях их способностью получать доступ к основополагающим биохимическим процессам, как то: репликация ДНК, трансляция РНК и синтез белка; пассивный и активный трансмембранный транспорт; регуляция активности ферментов; способность изменять конформационную структуру макромолекул; блокировка сайтов связывания рецепторов для химических трансмиттеров. Действительно, позднее было выяснено, что алкалоиды могут напрямую воздействовать на бактериальную ДНК и мембрану [6], а могут играть роль соединения-синергиста, которое облегчает доступ прямого агента-деструктора (например, антибиотика) к бактериальной клетке [2, 4, 17–19]. Известно, что кофеин ингибирует рост ряда микроорганизмов путем подавления синтеза ДНК и РНК [20]. Колхицин широко известен как соединение, ингибирующее сборку микротрубочек, а также препятствующее транспорту коллагена во внеклеточное пространство. Антибактериальное действие колхицина связывают с действием на тубулиноподобный белок FtsZ, необходимый для деления клетки, а также с разрушением матрикса биопленки, в состав которой входят амилоидные структуры [21–24]. Кроме того, колхицин оказывает существенное влияние на внутриклеточный метаболизм бактерий [7].

Наблюдаемое подавление роста суспензии *Rhizobium radiobacter* (см. рис. 1) может происходить вследствие естественного снижения метаболизма бактериальных клеток как защитной физиологической реакции на неблагоприятное воздействие, в том числе в ответ на появление в среде токсиканта. Следует отметить, что реакция бактериальных суспензий *Rhizobium radiobacter*, несмотря на различия концентраций алкалоидов в них на порядки, была практически одинаковой. Подобным образом описывается взаимодействие лигандов с высокой степенью сродства с соответствующими рецепторами, когда для насыщения участков связывания достаточно минимальной концентрации и дозозависимый физиологический ответ в дальнейшем отсутствует. Известно, что алкалоиды взаимодействуют с мембраной животных клеток именно по лиганд-рецепторному принципу [25]. Бактерии, в свою очередь, тоже обладают сложной совокупностью сигнальных систем, основанной на рецепторных взаимодействиях с молекулярными факторами внешней среды [26], в том числе показана возможность присутствия соответствующих алкалоидоподобных рецепторов на бактериальной мембране. Так, был синтезирован гибридный белок-рецептор к кофеину [27].

Кофеин по своей структуре сходен с аденозином и блокирует аденозиновые рецепторы у животных [14, 28]. Метаболизм аденозина тесно связан с энергетическими процессами клетки

(синтез и распад АТФ, АДФ, АМФ), а также с сигнальными системами, связанными с активацией аденозиновых рецепторов [29], в том числе и у одноклеточных эукариот [30]. В то же время цАМФ рассматривается как межклеточный информационный посредник в популяции микроорганизмов [31, 32]. Мы предполагаем, что кофеин может вмешиваться в работу аденилатциклазной системы микроорганизмов, встраиваться в различные метаболические процессы, нарушать их скоординированность и таким образом опосредованно оказывать влияние на их рост.

G. Batoni и др. [33], изучая действие антимикробных соединений, обозначили ключевые моменты антимикробной активности: противодействие первичной адгезии; уничтожение авангарда микробных клеток-колонизаторов; блокирование чувства кворума. Выявлено, что именно на ранних этапах формирования биопленки происходит высвобождение экзоДНК, которая является одним из ключевых факторов не только генного трансфера, но и первичной адгезии [12] и которая, как уже упоминалось [20], может являться мишенью для действия кофеина. Кофеин – один из ингибиторов биопленкообразования грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [34], он блокирует эффлюкс-каналы *Staphylococcus aureus* [35] и подавляет чувство кворума [36]. Обнаружено действие кофеина на биопленкообразование *Pseudomonas aeruginosa* путем взаимодействия с молекулами чувства кворума – белками сворминг-подвижности LasR и LasI [8]. У *Staphylococcus aureus* пептидная молекула чувства кворума связывается с рецептором AgrC, который является гистидинкиназой [37], составляющей двухкомпонентной сигнальной системы. Таким образом, процесс биопленкообразования может быть непосредственно связан с функционированием трансмембранных сигнальных систем.

Алкалоид пиперин ингибирует биопленкообразование *Streptococcus mutans* путем подавления рецепторов и молекул, участвующих в чувстве кворума [38]. В настоящее время утверждение о том, что биопленкообразование находится под контролем чувства кворума, не вызывает сомнений. Более того, выдвигается предположение, что весь спектр вторичных метаболитов (флавоноиды, фенолы, фенольные кислоты, сапонины, танины, хиноны, терпеноиды, в том числе алкалоиды, и др.), известный как действующие вещества лекарственных растений, преимущественно противодействует патогенным микроорганизмам именно на уровне систем чувства кворума [39]. По всей видимости, алкалоиды обладают широким функциональным спектром: как прямым воздействием на клетки микроорганизмов, ведущим к подавлению метаболизма, так и молекулярным «читерством» [37] – имитацией конформационных структур молекул-трансммиттеров на уровне сигнальных систем и

вмешательством в межклеточную коммуникацию бактерий на уровне чувства кворума. В последнем случае мишенью растительных метаболитов является синтез сигнальных молекул, их модификация и деградация [40].

В биологии широко распространено явление вырожденности – перекрывание структурных и функциональных элементов, благодаря чему обеспечивается робастность, или функциональная устойчивость, системы в случае возникновения ошибок [41]. Алкалоиды в минимальных концентрациях продолжают функционировать в качестве защитных соединений в условиях антагонизма с постоянно разрушающими их фитопатогенами. Даже при значительном снижении количества их действие не прекращается, а переходит на другой уровень растительно-микробных взаимодействий и остается не менее эффективным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Такие алкалоиды, как кофеин и колхицин, в низких концентрациях (10^{-3} – 10^{-5} г/л) способны эффективно воздействовать на рост и биопленкообразование грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (на примере *Rhodococcus qingshengii* и *Rhizobium radiobacter*). Грамотрицательный *Rhizobium radiobacter* чувствительнее к действию алкалоидов в сравнении с грамположительным *Rhodococcus qingshengii*, который реагирует на их наличие только на самых ранних стадиях биопленкообразования. Вероятнее всего, механизм защитного действия алкалоидов в низких концентрациях основан на вмешательстве в сигнальные системы и чувство кворума бактерий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Seigler D. S. Basic pathways for the origin of allelopathic compounds. In: Allelopathy: a physiological process with ecological implications; Reigosa M. J., Pedrol N., González L. (eds.). Netherlands: Springer, 2006. P. 11–63.
2. Wink M. Modes of action of alkaloids. In: Alkaloids: biochemistry, ecology and medicinal applications; Roberts M. F., Wink M. (eds.). New York: Plenum Press, 1998. P. 301–326. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2905-4_12.
3. Lei Q., Liu H., Peng Y., Xiao P. *In silico* target fishing and pharmacological profiling for the isoquinoline alkaloids of *Macleaya cordata* (*Bo Luo Hu*) // Chinese Medicine. 2015. Vol. 10, no. 37. <https://doi.org/10.1186/s13020-015-0067-4>.
4. Tiku A. R. Antimicrobial compounds and their role in plant defence. In: Molecular aspects of plant-pathogen interaction; Singh A., Singh I. K. (eds.). Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2018. P. 283–307. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-7371-7>.
5. Lahiri D., Dash S., Dutta R., Nag M. Elucidating the effect of anti-biofilm activity of bioactive compounds extracted from plants // Journal of Biosciences. 2019. Vol. 44. Article number 52. <https://doi.org/10.1007/s12038-019-9868-4>.
6. Ponzzone C., Berlanda D., Donzelli F., Acquati V., Ciulla R., Negrini A., et al. Biotransformation of colchicins into their corresponding 3-O-glucosyl derivatives by selected strains of *Bacillus megaterium* // Molecular Biotechnology. 2014. Vol. 56, no. 7. P. 653–659. <https://doi.org/10.1007/s12033-014-9741-5>.
7. Dubey K. K., Jawed A., Haque Sh. Structural and metabolic correlation for *Bacillus megaterium* ACBT03 in response to colchicine biotransformation // Microbiology. 2011. Vol. 80, no. 6. P. 758–767. <https://doi.org/10.1134/S0026261711060099>.
8. Chakraborty P., Dastidar D. G., Paul P., Dutta S., Basu D., Sharma S. R., et al. Inhibition of biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* by caffeine: a potential approach for sustainable management of biofilm // Archives of Microbiology. 2020. Vol. 202, no. 3. P. 623–635. <https://doi.org/10.1007/s00203-019-01775-0>.
9. Zorić N., Kosalec I., Tomić S., Bobnjarić I., Jug M., Vlajnić T., et al. Membrane of *Candida albicans* as a target of berberine // BMC Complementary and Alternative Medicine. 2017. Vol. 17. Article number 268. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1773-5>.
10. Kokkrua S., Ismail S. I., Mazlan N., Dethoup T. Efficacy of berberine in controlling foliar rice diseases // European Journal of Plant Pathology. 2020. Vol. 156, no. 1. P. 147–158. <https://doi.org/10.1007/s10658-019-01871-3>.
11. Boulanger S., Mitchell G., Bouarab K., Marsault É., Cantin A., Frost E. H., et al. Bactericidal effect of tomatidine-tobramycin combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is enhanced by interspecific small-molecule interactions // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015. Vol. 59, no. 12. P. 7458–7464. <https://doi.org/10.1128/AAC.01711-15>.
12. Saxena P., Joshi Y., Rawat K., Bisht R. Biofilms: architecture, resistance, quorum sensing and control mechanisms // Indian Journal of Microbiology. 2019. Vol. 59, no. 1. P. 3–12. <https://doi.org/10.1007/s12088-018-0757-6>.
13. Dash S. S., Gummadi S. N. Catabolic pathways and biotechnological applications of microbial caffeine degradation // Biotechnology Letters. 2006. Vol. 28, no. 24. P. 1993–2002. <https://doi.org/10.1007/s10529-006-9196-2>.
14. Korekar G., Kumar A., Ugale Ch. Occurrence, fate, persistence and remediation of caffeine: a review // Environmental Science and Pollution Research. 2020. Vol. 27, no. 28. P. 34715–34733. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06998-8>.
15. Sträuber H., Müller R. H., Babel W. Evidence of Cytochrome P450-catalyzed cleavage of the ether bond of phenoxybutyrate herbicides in *Rhodococcus qingshengii* K2-3 // Biodegradation.

2003. Vol. 14, no. 1. P. 41–50. <https://doi.org/10.1023/A:1023550209155>.

16. Robinson T. Biochemical effects of alkaloids. In: The biochemistry of alkaloids. Molecular biology biochemistry and biophysics; Robinson T. (ed.). Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1981. Vol. 3. P. 182–210. https://doi.org/10.1007/978-3-642-61830-7_15.

17. Wang Y., Kong L., Liu L., Odah K. A., Liu Sh., Jiang X., et al. Antibacterial mode of fibrauretin and synergistic effect with kanamycin against multi-drug resistant *Escherichia coli* // *Biotechnology Letters*. 2019. Vol. 41. P. 1023–1031. <https://doi.org/10.1007/s10529-019-02697-z>.

18. Banerjee S. K., Chatterjee S. N. Radiomimetic property of furazolidone and caffeine enhancement of its lethal action on the vibrios // *Chemico-Biological Interactions*. 1981. Vol. 37, no. 3. P. 321–335. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(81\)90118-6](https://doi.org/10.1016/0009-2797(81)90118-6).

19. Khameneh B., Iranshahy M., Soheili V., Bazzaz B. S. F. Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint // *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2019. Vol. 8. Article number 118. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0559-6>.

20. Sledz W., Los E., Paczek A., Rischka J., Motyka A., Zoledowska S., et al. Antibacterial activity of caffeine against plant pathogenic bacteria // *Acta Biochimica Polonica*. 2015. Vol. 62, no. 3. P. 605–612. https://doi.org/10.18388/abp.2015_1092.

21. Bhowmik S., Khanna Sh., Srivastava K., Hasanain M., Sarkar J., Verma S., et al. An efficient combinatorial synthesis of allocolchicine analogues via a triple cascade reaction and their evaluation as inhibitors of insulin aggregation // *ChemMedChem*. 2013. Vol. 8, no. 11. P. 1767–1772. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201300302>.

22. Evans M. L., Chapman M. R. Curli biogenesis: order out of disorder // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2014. Vol. 1843, no. 8. P. 1551–1558. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.09.010>.

23. Erskine E., MacPhee C. E., Stanley-Wall N. R. Functional amyloid and other protein fibers in the biofilm matrix // *Journal of Molecular Biology*. 2018. Vol. 430, no. 20. P. 3642–3656. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2018.07.026>.

24. Boberek J. M., Stach J., Good L. Genetic evidence for inhibition of bacterial division protein FtsZ by berberine // *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5, no. 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013745>.

25. Chu M., Ding R., Chu Z., Zhang M., Liu X., Xie Sh., et al. Role of berberine in anti-bacterial as a high-affinity LPS antagonist binding to TLR4/MD-2 receptor // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014. Vol. 14. Article number 89. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-89>.

26. Jung K., Fabiani F., Hoyer E., Lassak J. Bacterial transmembrane signalling systems and their engineering for biosensing // *Open Biology*. 2018. Vol. 8, no. 4. <https://doi.org/10.1098/rsob.180023>.

27. Chang H. J., Mayonove P., Zavala A., De Visch A., Minard P., Cohen-Gonsaud M., et al. A modular receptor platform to expand the sensing repertoire of bacteria // *ACS Synthetic Biology*. 2018. Vol. 7, no. 1. P. 166–175. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.7b00266>.

28. Müller C. E., Baqi Y., Namasivayam V. Agonists and antagonists for purinergic receptors. In: Purinergic signaling. Methods in molecular biology; Pelegrín P. (ed.). Humana, New York: Springer Nature, 2020. Vol. 2041. P. 45–64. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9717-6_3.

29. Boison D. Regulation of extracellular adenosine. In: The adenosine receptors; Borea P. A., Varani K., Gessi S., Merighi S., Vincenzi F. (eds.). Cham: Humana Press, 2018. Vol. 34. P. 13–32. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90808-3_2.

30. Shpakov A. O., Derkach K. V., Uspenskaya Z. I., Pertseva M. N. Regulation by cyclic adenosine monophosphate of functional activity of the adenylyl cyclase system in the infusorian *Dileptus anser* // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2010. Vol. 46. P. 145–152. <https://doi.org/10.1134/S002209301002002X>.

31. Gersch D., Strunk Ch. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate as “first messenger” in *Streptomyces hygroscopicus* – bimodal regulation of germination and growth // *Current Microbiology*. 1980. Vol. 4, no. 5. P. 271–275. <https://doi.org/10.1007/bf02602830>.

32. Gomelsky M. cAMP, c-di-GMP, c-di-AMP and now cGMP: bacteria use them all! // *Molecular Microbiology*. 2011. Vol. 79, no. 3. P. 562–565. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07514.x>.

33. Batoni G., Maisetta G., Brancatisano F. L., Esin S., Campa M. Use of antimicrobial peptides against microbial biofilms: advantages and limits // *Current Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 18, no. 2. P. 256–279. <https://doi.org/10.2174/092986711794088399>.

34. Lele O. H., Maniar J. A., Chakravorty R. L., Vaidya Sh. P., Chowdhary A. Sh. Assessment of biological activities of caffeine // *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2016. Vol. 5, no. 5. P. 45–53. <http://dx.doi.org/10.20546/ijcmas.2016.505.005>.

35. Saber N., Kandala N. J. The inhibitory effect of fluphenazine decanoate and caffeine on *Staphylococcus aureus* efflux pumps // *Current Research in Microbiology and Biotechnology*. 2018. Vol. 6, no. 2. P. 1530–1535.

36. Norizan S. N. M., Yin W.-F., Chan K.-G. Caffeine as a potential quorum sensing inhibitor // *Sensors*. 2013. Vol. 13, no. 4. P. 5117–5129. <https://doi.org/10.3390/s130405117>.

37. Abisado R. G., Benomar S., Klaus J. R., Dandekar A. A., Chandler J. R. Bacterial quorum sensing and microbial community interactions // *mBio*. 2018. Vol. 9, no. 3. <https://doi.org/10.1128/mBio.02331-17>.

38. Dwivedi D., Singh V. Effects of the natural

compounds embelin and piperine on the biofilm-producing property of *Streptococcus mutans* // Journal of Traditional and Complementary Medicine. 2016. Vol. 6, no. 1. P. 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.11.025>.

39. Paluch E., Rewak-Soroczyńska J., Jędrusik I., Mazurkiewicz E., Jermakow K. Prevention of biofilm formation by quorum quenching // Applied Microbiology and Biotechnology. 2020. Vol. 104. P. 1871–1881. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10349-w>.

40. Bacha K., Tariku Y., Gebreyesus F., Zerihun Sh.,

Mohammed A., Weiland-Bräuer N., et al. Antimicrobial and anti-quorum sensing activities of selected medicinal plants of Ethiopia: implication for development of potent antimicrobial agents // BMC Microbiology. 2016. Vol. 16. Article number 139. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0765-9>.

41. Whitacre J. M. Degeneracy: a link between evolvability, robustness and complexity in biological systems // Theoretical Biology and Medical Modelling. 2010. Vol. 7, no. 6. <https://doi.org/10.1186/1742-4682-7-6>.

REFERENCES

1. Seigler D. S. Basic pathways for the origin of allelopathic compounds. In: *Allelopathy: a physiological process with ecological implications*; Reigosa M. J., Pedrol N., González L. (eds.). Netherlands: Springer; 2006, p. 11-63.

2. Wink M. Modes of action of alkaloids. In: *Alkaloids: biochemistry, ecology and medicinal applications*; Roberts M. F., Wink M. (eds.). New York: Plenum Press; 1998, p. 301-326. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2905-4_12.

3. Lei Q., Liu H., Peng Y., Xiao P. *In silico* target fishing and pharmacological profiling for the isoquinoline alkaloids of *Macleaya cordata* (Bo Luo Hui). *Chinese Medicine*. 2015;10(37). <https://doi.org/10.1186/s13020-015-0067-4>.

4. Tiku A. R. Antimicrobial compounds and they role in plant defence. In: *Molecular aspects of plant-pathogen interaction*; Singh A., Singh I. K. (eds.). Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd.; 2018, p. 283-307. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-7371-7>.

5. Lahiri D., Dash S., Dutta R., Nag M. Elucidating the effect of anti-biofilm activity of bioactive compounds extracted from plants. *Journal of Biosciences*. 2019;44. Article number 52. <https://doi.org/10.1007/s12038-019-9868-4>.

6. Ponzzone C., Berlanda D., Donzelli F., Acquati V., Ciulla R., Negrini A., et al. Biotransformation of colchicinoids into their corresponding 3-o-glucosyl derivatives by selected strains of *Bacillus megaterium*. *Molecular Biotechnology*. 2014;56(7):653-659. <https://doi.org/10.1007/s12033-014-9741-5>.

7. Dubey K. K., Jawed A., Haque Sh. Structural and metabolic correlation for *Bacillus megaterium* ACBT03 in response to colchicine biotransformation. *Microbiology*. 2011;80(6):758-767. <https://doi.org/10.1134/S0026261711060099>.

8. Chakraborty P., Dastidar D. G., Paul P., Dutta S., Basu D., Sharma S. R., et al. Inhibition of biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* by caffeine: a potential approach for sustainable management of biofilm. *Archives of Microbiology*. 2020;202(3):623-635. <https://doi.org/10.1007/s00203-019-01775-0>.

9. Zorić N., Kosalec I., Tomić S., Bobnjarić I., Jug M., Vlajinić T., et al. Membrane of *Candida albicans* as a target of berberine. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017;17. Article number

268. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1773-5>.

10. Kokkrua S., Ismail S. I., Mazlan N., Dethoup T. Efficacy of berberine in controlling foliar rice diseases. *European Journal of Plant Pathology*. 2020; 156(1):147-158. <https://doi.org/10.1007/s10658-019-01871-3>.

11. Boulanger S., Mitchell G., Bouarab K., Marsault É., Cantin A., Frost E. H., et al. Bactericidal effect of tomatidine-tobramycin combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is enhanced by interspecific small-molecule interactions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(12):7458-7464. <https://doi.org/10.1128/AAC.01711-15>.

12. Saxena P., Joshi Y., Rawat K., Bisht R. Biofilms: architecture, resistance, quorum sensing and control mechanisms. *Indian Journal of Microbiology*. 2019;59(1):3-12. <https://doi.org/10.1007/s12088-018-0757-6>.

13. Dash S. S., Gummadi S. N. Catabolic pathways and biotechnological applications of microbial caffeine degradation. *Biotechnology Letters*. 2006; 28(24):1993-2002. <https://doi.org/10.1007/s10529-006-9196-2>.

14. Korekar G., Kumar A., Ugale Ch. Occurrence, fate, persistence and remediation of caffeine: a review. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27(28):34715-34733. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06998-8>.

15. Sträuber H., Müller R. H., Babel W. Evidence of Cytochrome P450-catalyzed cleavage of the ether bond of phenoxybutyrate herbicides in *Rhodococcus qingshengii* K2-3. *Biodegradation*. 2003;14(1):41-50. <https://doi.org/10.1023/A:1023550209155>.

16. Robinson T. Biochemical effects of alkaloids. In: *The biochemistry of alkaloids. Molecular biology biochemistry and biophysics*; Robinson T. (ed.). Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1981, vol. 3, p. 182-210. https://doi.org/10.1007/978-3-642-61830-7_15.

17. Wang Y., Kong L., Liu L., Odah K. A., Liu Sh., Jiang X., et al. Antibacterial mode of fibrauretin and synergistic effect with kanamycin against multi-drug resistant *Escherichia coli*. *Biotechnology Letters*. 2019; 41:1023-1031. <https://doi.org/10.1007/s10529-019-02697-z>.

18. Banerjee S. K., Chatterjee S. N. Radiomimetic property of furazolidone and caffeine enhancement of its lethal action on the vibrios. *Che-*

- mico-Biological Interactions*. 1981;37(3):321-335. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(81\)90118-6](https://doi.org/10.1016/0009-2797(81)90118-6).
19. Khameneh B., Iranshahy M., Soheili V., Bazzaz B. S. F. Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2019;8. Article number 118. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0559-6>.
20. Sledz W., Los E., Paczek A., Rischka J., Motyka A., Zoledowska S., et al. Antibacterial activity of caffeine against plant pathogenic bacteria. *Acta Biochimica Polonica*. 2015;62(3):605-612. https://doi.org/10.18388/abp.2015_1092.
21. Bhowmik S., Khanna Sh., Srivastava K., Hasanain M., Sarkar J., Verma S., et al. An efficient combinatorial synthesis of allocolchicine analogues via a triple cascade reaction and their evaluation as inhibitors of insulin aggregation. *ChemMedChem*. 2013;8(11):1767-1772. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201300302>.
22. Evans M. L., Chapman M. R. Curli biogenesis: order out of disorder. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2014;1843(8):1551-1558. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.09.010>.
23. Erskine E., MacPhee C. E., Stanley-Wall N. R. Functional amyloid and other protein fibers in the biofilm matrix. *Journal of Molecular Biology*. 2018;430(20):3642-3656. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2018.07.026>.
24. Boberek J. M., Stach J., Good L. Genetic evidence for inhibition of bacterial division protein FtsZ by berberine. *PLoS ONE*. 2010;5(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013745>.
25. Chu M., Ding R., Chu Z., Zhang M., Liu X., Xie Sh., et al. Role of berberine in anti-bacterial as a high-affinity LPS antagonist binding to TLR4/MD-2 receptor. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014;14. Article number 89. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-89>.
26. Jung K., Fabiani F., Hoyer E., Lassak J. Bacterial transmembrane signalling systems and their engineering for biosensing. *Open Biology*. 2018;8(4). <https://doi.org/10.1098/rsob.180023>.
27. Chang H. J., Mayonove P., Zavala A., De Visch A., Minard P., Cohen-Gonsaud M., et al. A modular receptor platform to expand the sensing repertoire of bacteria. *ACS Synthetic Biology*. 2018;7(1):166-175. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.7b00266>.
28. Müller C. E., Baqi Y., Namasivayam V. Agonists and antagonists for purinergic receptors. In: *Purinergic signaling. Methods in molecular biology*; Pelegrín P. (ed.). Humana, New York: Springer Nature; 2020, vol. 2041, p. 45-64. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9717-6_3.
29. Boison D. Regulation of extracellular adenosine. In: *The adenosine receptors*; Borea P. A., Varani K., Gessi S., Merighi S., Vincenzi F. (eds.). Cham: Humana Press; 2018, vol. 34, p. 13-32. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90808-3_2.
30. Shpakov A. O., Derkach K. V., Uspenskaya Z. I., Pertseva M. N. Regulation by cyclic adenosine monophosphate of functional activity of the adenyl cyclase system in the infusorian *Dileptus anser*. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2010;46:145-152. <https://doi.org/10.1134/S002209301002002X>.
31. Gersch D., Strunk Ch. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate as "first messenger" in *Streptomyces hygroscopicus* – bimodal regulation of germination and growth. *Current Microbiology*. 1980;4(5):271-275. <https://doi.org/10.1007/bf02602830>.
32. Gomelsky M. cAMP, c-di-GMP, c-di-AMP and now cGMP: bacteria use them all! *Molecular Microbiology*. 2011;79(3):562-565. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07514.x>.
33. Batoni G., Maisetta G., Brancatisano F. L., Esin S., Campa M. Use of antimicrobial peptides against microbial biofilms: advantages and limits. *Current Medicinal Chemistry*. 2011;18(2):256-279. <https://doi.org/10.2174/092986711794088399>.
34. Lele O. H., Maniar J. A., Chakravorty R. L., Vaidya Sh. P., Chowdharyet A. Sh. Assessment of biological activities of caffeine. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2016;5(5):45-53. <http://dx.doi.org/10.20546/ijcmas.2016.505.005>.
35. Saber N., Kandala N. J. The inhibitory effect of fluphenazine decanoate and caffeine on *Staphylococcus aureus* efflux pumps. *Current Research in Microbiology and Biotechnology*. 2018;6(2):1530-1535.
36. Norizan S. N. M., Yin W.-F., Chan K.-G. Caffeine as a potential quorum sensing inhibitor. *Sensors*. 2013;13(4):5117-5129. <https://doi.org/10.3390/s130405117>.
37. Abisado R. G., Benomar S., Klaus J. R., Dandekar A. A., Chandler J. R. Bacterial quorum sensing and microbial community interactions. *mBio*. 2018;9(3). <https://doi.org/10.1128/mBio.02331-17>.
38. Dwivedi D., Singh V. Effects of the natural compounds embelin and piperine on the biofilm-producing property of *Streptococcus mutans*. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2016;6(1):57-61. <https://doi.org/10.1016/j.jtcm.2014.11.025>.
39. Paluch E., Rewak-Soroczyńska J., Jędrusik I., Mazurkiewicz E., Jermakow K. Prevention of biofilm formation by quorum quenching. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2020;104:1871-1881. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10349-w>.
40. Bacha K., Tariku Y., Gebreyesus F., Zerihun Sh., Mohammed A., Weiland-Bräuer N., et al. Antimicrobial and anti-quorum sensing activities of selected medicinal plants of Ethiopia: implication for development of potent antimicrobial agents. *BMC Microbiology*. 2016;16. Article number 139. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0765-9>.
41. Whitacre J. M. Degeneracy: a link between evolvability, robustness and complexity in biological systems. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2010;7(6). <https://doi.org/10.1186/1742-4682-7-6>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Л. А. Максимова,
к.б.н., старший научный сотрудник,
Сибирский институт физиологии и биохимии
растений СО РАН,
664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 132,
Российская Федерация,
VendyS@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6133-0981>

Ю. А. Маркова,
д.б.н., заведующая лабораторией,
Сибирский институт физиологии и биохимии
растений СО РАН,
664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 132,
Российская Федерация,
juliam06@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7767-4204>

А. Л. Турская,
к.б.н., научный сотрудник,
Сибирский институт физиологии и биохимии
растений СО РАН,
664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 132,
Российская Федерация,
turskaya-anna@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5717-6766>

В. А. Быбин,
к.б.н., ведущий инженер,
Сибирский институт физиологии и биохимии
растений СО РАН,
664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 132,
Российская Федерация,
godolin@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3825-9945>

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад
в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.

*Все авторы прочитали и одобрили
окончательный вариант рукописи.*

Информация о статье

*Поступила в редакцию 20.04.2011.
Одобрена после рецензирования 25.06.2021.
Принята к публикации 30.06.2021.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila A. Maksimova,
Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher,
Siberian Institute of Plant Physiology
and Biochemistry SB RAS,
132, Lermontov St., Irkutsk, 664033,
Russian Federation,
VendyS@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6133-0981>

Julia A. Markova,
Dr. Sci. (Biology), Head of the Laboratory,
Siberian Institute of Plant Physiology
and Biochemistry SB RAS,
132, Lermontov St., Irkutsk, 664033,
Russian Federation,
juliam06@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7767-4204>

Anna L. Turskaya,
Cand. Sci. (Biology), Researcher,
Siberian Institute of Plant Physiology
and Biochemistry SB RAS,
132, Lermontov St., Irkutsk, 664033,
Russian Federation,
turskaya-anna@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5717-6766>

Victor A. Bybin,
Cand. Sci. (Biology), Leading Engineer,
Siberian Institute of Plant Physiology
and Biochemistry SB RAS,
132, Lermontov St., Irkutsk, 664033,
Russian Federation,
godolin@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3825-9945>

Contribution of the authors

The authors contributed equally to this article.

Conflict interests

The authors declare no conflict of interests
regarding the publication of this article.

*The final manuscript has been read and approved
by all the co-authors.*

Information about the article

*The article was submitted 20.04.2011.
Approved after reviewing 25.06.2021.
Accepted for publication 30.06.2021.*