

УДК 577.354.2

## В ПОИСКАХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИОННОЙ ПАМЯТИ ПАЛОЧЕК: БАЗОВАЯ АКТИВНОСТЬ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ

© 2024 г. Д. А. Николаева<sup>1</sup>, М. Л. Фирсов<sup>1</sup>, Л. А. Астахова<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
194223, С.-Петербург, просп. Тореза, 44, Россия

\*E-mail: lubkins@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.11.2023 г.

После доработки 14.12.2023 г.

Принята к публикации 22.12.2023 г.

Палочки сетчатки — фоторецепторы сумеречного зрения — способны адаптироваться к уровню освещения в широком диапазоне. Молекулярные механизмы световой адаптации во многом уже изучены, но не менее интересным представляется вопрос, какие изменения происходят в каскаде фототрансдукции после выключения адаптирующих световых стимулов. Ранее в палочках амфибий нами был показан феномен адаптивной памяти: после фоновой засветки чувствительность фоторецепторов к свету была понижена в течение нескольких минут, тогда как темнотой ток восстанавливался за 20–30 с. Это указывает на существование дополнительных, пока еще неизвестных механизмов регуляции каскада фототрансдукции, действующих после адаптирующего влияния света. В поисках конкретных механизмов, способных объяснить эффект адаптивной памяти, мы провели эксперименты по регистрации тока одиночных палочек лягушки для оценки базовой активности эффекторного фермента каскада фототрансдукции — фосфодиэстеразы 6-го типа в темновом состоянии и после насыщающей фоновой засветки. Оказалось, что постадаптивное состояние палочек характеризуется повышенной базовой активностью фосфодиэстеразы, и она постепенно снижается до темнового значения в течение десятков секунд после выключения адаптирующего светового фона. Эти результаты также позволяют предположить, что компоненты каскада фототрансдукции в палочках могут претерпевать пока неизученные постадаптивные изменения.

*Ключевые слова:* каскад фототрансдукции, палочки, адаптивная память, фосфодиэстераза 6

DOI: 10.31857/S0235009224010032

### ВВЕДЕНИЕ

Каскад фототрансдукции — это цепь биохимических реакций в фоторецепторах (палочках и колбочках), превращающих энергию света в электрический ответ клетки. Вторичным мессенджером каскада является циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), внутриклеточная концентрация которого определяется гидролитической активностью фосфодиэстеразы 6-го типа (ФДЭ6) и скоростью синтеза гуанилатциклазы (ГЦ). Возбужденный светом зрительный пигмент родопсин активирует G-белок трансдуцин, а тот, в свою очередь, повышает активность ФДЭ; гидролиз цГМФ увеличивается, что ведет к закрытию цГМФ-управляемых ионных каналов плазматической мембраны и гиперполяризации фоторецептора — так формируется фотоответ (Pugh et al., 2000; Lamb, 2022). Звенья каскада фототрансдукции являются точками приложения регуляторных механизмов, подстраивающих чувствительность фоторецепторов к уровню освещенности. В фоторецепторах существуют

три основных  $Ca^{2+}$ -зависимых контура обратной связи — регулировка инактивации зрительного пигмента, активности ГЦ и изменения сродства цГМФ-управляемых ионных каналов к цГМФ (Govardovskii, Firsov, 2012; Vinberg et al., 2018). Также имеются данные о дополнительных регуляторных механизмах, мишени и посредники которых пока неизвестны (Calvert et al., 2002; Astakhova et al., 2012).

Не менее интересным представляется вопрос о том, какие изменения происходят в каскаде фототрансдукции при выходе фоторецептора из состояния световой адаптации, т.е. когда адаптирующая засветка прекращает действовать. Ранее мы обнаружили связанный с этим феномен, который назвали адаптивной памятью. Он заключается в постепенном и длительном восстановлении чувствительности палочек после ненасыщающих и насыщающих фоновых засветок (Rotov et al., 2021; Nikolaeva et al., 2023). Восстановление чувствительности проходит значительно медленнее, чем возвращение тока к темновому уровню, что

доказывает существование медленной фазы регуляции чувствительности после выхода палочек из состояния световой адаптации. Этот механизм регуляции, по-видимому, основан не на кальциевых обратных связях, поскольку восстановление темнового тока предполагает восстановление и темновой концентрации кальция в наружном сегменте фоторецепторной клетки.

Мы считаем, что в основе адаптационной памяти палочек лежат процессы длительной модификации компонентов каскада фототрансдукции. Для дальнейшего прояснения вопроса о том, какие молекулярные мишени могут подвергаться постадаптационной модификации, мы провели оценку базовой активности фосфодиэстеразы 6-го типа — основного эффекторного фермента процесса фототрансдукции.

Одним из параметров, который возможно измерить в условиях *ex vivo* в живой и нормально функционирующей фоторецепторной клетке, применив комбинацию электрофизиологического и фармакологического подходов, является базовая активность ФДЭ. В равновесном состоянии (например, в темноте) в наружном сегменте фоторецептора ФДЭ имеет постоянную фоновую активность и гидролизует цГМФ, а предъявление световой вспышки дополнительно повышает эту активность. Уровень такой фоновой активности важен для работы каскада фототрансдукции и способен меняться при некоторых воздействиях (например, во время фоновой засветки (Astakhova et al., 2008) или повышении внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) (Astakhova et al., 2012)). Ранее был предложен способ *ex vivo* оценки базовой активности ФДЭ в наружных сегментах фоторецепторов. Он заключается в фармакологической инактивации ФДЭ ее ингибитором 3-изобутил-1-метил-ксантином (ИБМХ), проводимой в рамках электрофизиологического эксперимента, в котором фоторецептор (палочка или колбочка) сохраняет все свои основные физиологические свойства, включая нормальную работу каскада фототрансдукции (Hodgkin et al., 1985; Hodgkin, Nunn, 1988). Применив этот метод, мы установили, что базовая активность ФДЭ после выхода палочек из состояния световой адаптации становится выше, чем была в темновом (преадаптационном) состоянии, и постепенно, в течение нескольких десятков секунд, возвращается к темновому уровню.

## ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ

Эксперименты проводились на сетчатках озерных лягушек (*Pelophylax ridibundus*). Животные были отловлены в Астраханской области, доставлены в виварий ИЭФБ РАН, где содержались в холдильниках в контейнерах с водой при температуре 4–6 °С. Обращение с экспериментальными

животными соответствовало требованиям Директивы Совета европейских сообществ 1986 г. 86/609/ЕЕС и рекомендациям комиссии ИЭФБ РАН по биологической этике. Перед экспериментом животные проходили период темновой адаптации в течение 12 ч. Для получения изолированных фоторецепторов животных декапитировали, извлекали оба глаза, из них получали глазные бокалы и далее выделяли сетчатку. Все этапы препарирования проводили при свете тусклого красного фонаря или под бинокляром с инфракрасной подсветкой во избежание обесцвечивания фоторецепторов.

Ответы одиночных фоторецепторов регистрировали методом всасывающей пипетки (Baylog et al., 1979). Изолированную палочку всасывали в стеклянную пипетку в конфигурации «наружный сегмент наружу». Для препарирования и хранения глазных бокалов, а также перфузии препаратов фоторецепторов в ходе эксперимента использовали раствор Рингера, который готовился за один или два дня до начала эксперимента. Раствор Рингера для амфибий содержал в мМ: NaCl 90, KCl 2.5, MgCl<sub>2</sub> 1.6, CaCl<sub>2</sub> 1, NaHCO<sub>3</sub> 5, HEPES 5, глюкозу 10, EDTA 0.05; pH раствора доводили до 7.6 раствором NaOH. Все реагенты для приготовления растворов были приобретены у Sigma-Aldrich (Merck), США.

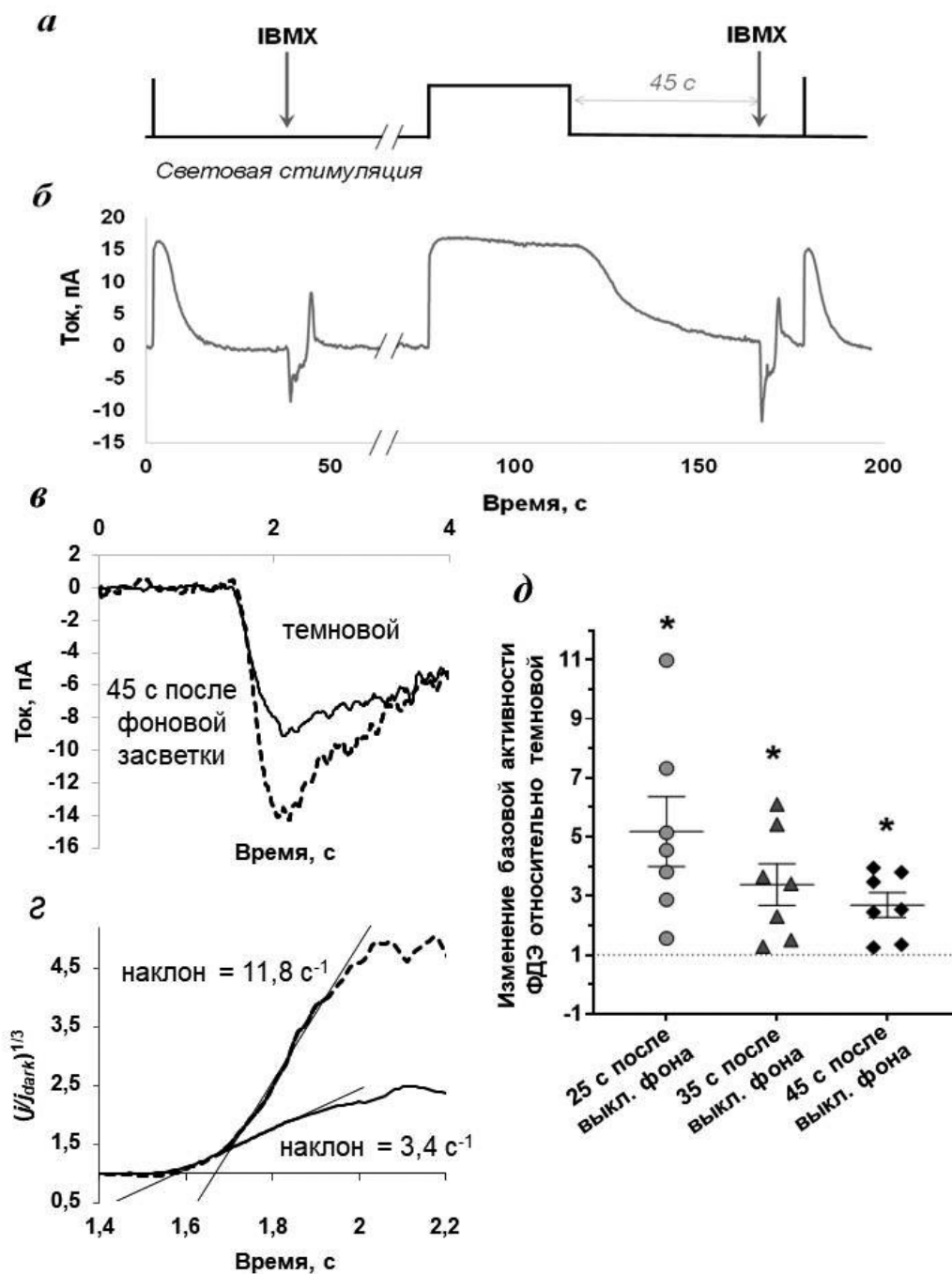
Система световой стимуляции состояла из двух независимых каналов, в каждом из которых источником света служил мощный зеленый светодиод ( $\lambda_{\max} = 525$  нм). Интенсивность, период следования и длительность вспышек и засветок по обоим каналам стимуляции, а также регистрация показаний фототока палочек регулировались с помощью компьютерных плат АЦП-ЦАП и программ LabView (National Instruments, Austin, TX).

Для оценки базовой активности ФДЭ был применен подход с мгновенной инактивацией ФДЭ ее ингибитором ИБМХ. Изолированная палочка, зафиксированная в стеклянной пипетке наружным сегментом наружу, быстро перемещалась из нормального раствора Рингера в раствор Рингера, содержащего 0.5 мМ ИБМХ (Merck, США). Наблюдаемый при этом стремительный рост темнового тока отражает возрастание концентрации цГМФ, поскольку синтез цГМФ гуанилатциклазой в этих условиях не компенсируется работой ФДЭ (рис. 1а).

Анализ начальной фазы увеличения темнового тока позволяет оценить исходную активность ФДЭ. Расчет был основан на том, что изменение тока палочки  $j(t)$ , нормированного на темновой ток  $J_{\text{dark}}$ , связано с концентрацией цГМФ, нормированной на ее темновой уровень  $cG(t)$ , следующим выражением:

$$j(t)/J_{\text{dark}} = cG(t)^n,$$

где  $n$  — кооперативность цГМФ-управляемых каналов наружного сегмента фоторецептора, которая может принимать значения в диапазоне от двух до трех; ранее нами экспериментально было показано,



**Рис. 1.** Измерение базовой активности ФДЭ в одиночных палочках сетчатки лягушки в темновом и постадаптационном состоянии: *а* — схема типичного экспериментального протокола, включающего в себя световую стимуляцию (показана жирной черной линией) и кратковременную тестирующую аппликацию 0.5 мМ IBMX (показаны стрелками); *б* — реальная экспериментальная запись тока палочки при применении протокола, показанного на панели *а* (в целях иллюстрации запись подверглась цифровой Гаусс-фильтрации с окном 7 сигма); *в* — пример изменения тока палочки при кратковременной аппликации на ее наружный сегмент 0.5 мМ IBMX. Сплошная черная линия — кривая тока палочки в темновом состоянии, пунктирная линия — кривая тока этой же палочки через 45 с после выключения 40-секундной адаптирующей фоновой засветки интенсивностью 415 фотонов/мкм<sup>2</sup>/с; *з* — результат нормировки на темновой ток и извлечения корня кубического для кривых тока, показанных на панели *в* (кривая тока палочки в темновом состоянии, пунктирная линия — кривая тока этой же палочки через 45 с после выключения фоновой засветки). На графике также показаны линейные регрессии, аппроксимирующие линейные участки кривых и значения наклона, характеризующие базовую активность ФДЭ; *д* — изменения базовой активности ФДЭ относительно темнового значения, по оси *y* — кратность увеличения; \* — значимые различия относительно единицы ( $p < 0.05$ , критерий Стьюдента).

что в палочках лягушки ее следует принимать равным трем (Astakhova et al., 2008).

Таким образом, аппроксимация линейной регрессией графика зависимости и определение ее наклона позволяют определить активность ФДЭ. Поскольку для расчета требуется нормировать увеличение тока под действием IBMX на исходный темновой ток, то палочке до или после регистрации ответа на IBMX предъявлялся насыщающий световой стимул, по величине которого и судили о темновом токе в текущий момент.

Длительное воздействие ингибитора ФДЭ в такой концентрации на фоторецепторные клетки является токсичным, поскольку большое количество каналов плазматической мембраны остаются открытыми, и обмен ионов в целом постепенно нарушается. В то же время кратковременное воздействие IBMX (доли секунды) практически не сказывается на жизнеспособности палочек и является обратимым. Поэтому в рамках экспериментального протокола клетка может выдерживать несколько десятков эпизодов ингибирования без изменения своего функционального состояния, что дает возможность надежно сравнить базовую активность ФДЭ при разных условиях. Такое кратковременное (500 мс) перемещение наружного сегмента палочки в раствор Рингера, содержащий 0.5 мМ IBMX, достигалось с помощью системы быстрой смены перфузионного раствора, подробно описанной нами ранее (Astakhova et al., 2012).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Задачей исследования было выяснить, изменятся ли базовая активность ФДЭ после фоновых засветок, которые, согласно нашим ранее опубликованным результатам, приводят к проявлению адаптационной памяти в палочках. Для этой цели мы выбрали фоновую засветку одной интенсивности и длительности — 40 с и 415 фотонов/мкм<sup>2</sup>/с. В нашей ранее опубликованной работе мы показали, что у одиночных палочек лягушки такая фоновая засветка приводила к эффекту адаптационной памяти: темновой ток восстанавливался с постоянной времени около 9 с, а восстановление чувствительности фотоответа проходило с постоянной времени 20—40 с (Nikolaeva et al., 2023; рис. 2, а и б). В качестве временных точек для проверки базовой активности ФДЭ мы выбрали 25, 35 и 45 с после выключения фоновой адаптирующей засветки. Экспериментальный протокол включал регистрацию насыщенного ответа (для оценки темнового тока) и короткую аппликацию IBMX в исходном (темновом) состоянии палочки, включение 40-секундной фоновой засветки, повторную аппликацию IBMX через заданный промежуток времени после выключения фоновой засветки

и регистрацию насыщенного ответа (для корректной нормировки), рис. 1, а.

На рис. 1, б показана запись тока изолированной палочки, полученная в ходе описанного экспериментального протокола. Видно, что аппликация IBMX приводит к быстрому отрицательному отклонению кривой темнового тока, что означает увеличение темнового тока вследствие увеличения концентрации цГМФ. На рис. 1, в в более крупном масштабе показаны наложенные друг на друга кривые изменения тока в ответ на IBMX, записанные в темновом состоянии и через 45 с после выключения адаптирующей фоновой засветки. Видно, что в постадаптационном состоянии реакция тока палочки на ингибирование ФДЭ более выражена, и применение дальнейшего анализа (нормирование на  $j_{\text{dark}}$ , извлечение кубического корня и аппроксимация выделенного участка кривой линейной регрессией) показывает, что активность ФДЭ в несколько раз выше после световой адаптации (рис. 1, г).

Мы провели такой анализ для трех временных точек — 25, 35 и 45 с после выключения адаптирующей засветки. Для всех трех точек базовая активность ФДЭ была повышена по сравнению со значением в темноте — в  $5.2 \pm 1.2$  раза через 25 с, в  $3.4 \pm 0.7$  раза через 35 с и в  $2.7 \pm 0.4$  раза через 45 с (данные приведены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего), рис. 1, д. Затухание повышенной активности ФДЭ проходит с постоянной времени приблизительно 30 с.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружив ранее в палочках феномен адаптационной памяти (Rotov et al., 2021; Nikolaeva et al., 2023), в этой работе мы сосредоточились на дальнейшем поиске молекулярных механизмов, лежащих в его основе. Задача оценки активности и определения концентраций основных участников каскада фототрансдукции в условиях *ex vivo* является нетривиальной, и большинство таких показателей до сих пор измеряется в препаратах мембран или наружных сегментов фоторецепторов, т.е. *in vitro*. Следовательно, полученные в таких экспериментальных условиях значения далеки от физиологических и не способны объяснить функционирование живой фоторецепторной клетки. В нашем исследовании мы выбрали сочетание электрофизиологического и фармакологического подходов, которые позволяют измерить базовую активность ФДЭ путем ее кратковременного ингибирования в целой изолированной палочке и провести такие измерения в разных состояниях.

Мы измерили базовую активность ФДЭ в первые десятки секунд после выключения адаптирующей фоновой засветки, которая была достаточно интенсивной, чтобы вызвать адаптационную

память после ее выключения, и сравнили полученные значения с базовой активностью ФДЭ в темноадаптированном состоянии фоторецепторов. Нами были выбраны три момента времени после выключения фоновой засветки — 25, 35 и 45 с после окончания засветки. В каждый из этих моментов базовая активность ФДЭ была повышена в несколько раз по сравнению с темновым уровнем; однако со временем она монотонно убывала, но не достигала темнового значения даже к 45 с. По нашим данным, при воздействии такого адаптирующего фона (40 с, 415 фотонов/мкм<sup>2</sup>/с) через 35 с после выключения фоновой засветки темновой ток может еще и не восстановиться до конца, и доля закрытых каналов может составлять 5–7%, тогда как через 45 с темновой ток у большинства палочек восстанавливался полностью. В этой временной точке базовая активность ФДЭ остается все еще повышенной в среднем в 2.7 раза. Природа такого повышения остается неизвестной. Поскольку темновой ток к этому времени восстановлен и предполагается, что и концентрация внутриклеточного кальция вернулась к темновому уровню, мы не можем связать такие модификации с кальциевыми контурами регуляции. В основе такой модификации могло бы лежать фосфорилирование отдельных субъединиц ФДЭ. Ранее было показано, что *in vitro* фосфорилирование ингибиторной  $\gamma$ -субъединицы ФДЭ в сайтах Thr22 или Thr35 приводит к некоторому снижению ингибиторной активности этой субъединицы (Paglia et al., 2002) и, таким образом, может повышать базовую активность фермента в целом. Однако в настоящее время нет экспериментальных данных *in vivo* о том, что фосфорилирование  $\gamma$ -субъединицы ФДЭ могло бы изменять базовую активность всего фермента, или о том, что в постадаптационном состоянии происходит какое-либо дополнительное фосфорилирование. Этот вопрос требует дальнейшего экспериментального изучения.

Известно, что базовая активность ФДЭ в палочках может изменяться при различных воздействиях. Так, ранее нами было показано, что повышение внутриклеточного уровня цАМФ активатором аденилатциклазы форсколином приводит к уменьшению базовой активности ФДЭ в 1.6 раза (Astakhova et al., 2012) и такое изменение сопровождалось приблизительно двукратным ростом чувствительности палочек. В этом исследовании активность

ФДЭ повышалась в несколько раз после адаптирующей засветки при снижении чувствительности палочек в те же моменты, т.е. результаты этого исследования и наблюдения 2012 г. хорошо согласуются. Кроме того, имеются данные, полученные на фоторецепторах саламандры, о том, что базовая активность ФДЭ приблизительно в 3 раза выше в колбочках ( $1.3\text{--}5.3\text{ с}^{-1}$  (Cornwall et al., 1995)), чем в палочках ( $0.9 \pm 0.3\text{ с}^{-1}$  (Cornwall, Fain, 1994)). Колбочки обладают более низкой чувствительностью к свету, чем палочки, и хотя более высокая базовая активность ФДЭ является не единственной причиной таких различий в чувствительности, тем не менее это согласуется с нашими данными о том, что повышенная базовая активность ФДЭ в постадаптационном состоянии сопряжена с временным снижением чувствительности палочек.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 22-25-00591.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность А. Ю. Ротову за плодотворную дискуссию и советы по представлению данных.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Проведение экспериментов, обработка данных, редактирование рукописи выполнено Д. А. Николаевой; создание экспериментальной установки, концепция исследования, редактирование рукописи — М. Л. Фирсовым. Концепция исследования, формулирование экспериментального протокола, обработка данных, написание рукописи — вклад Л. А. Астаховой. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании текста статьи.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## **In search of the molecular mechanisms of adaptation memory in rods: basic activity of phosphodiesterase**

**D. A. Nikolaeva<sup>a</sup>, M. L. Firsov<sup>a</sup>, and L. A. Astakhova<sup>a, #</sup>**

*<sup>a</sup>Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences  
194223, Saint-Petersburg, Thorez, 44, Russia*

*<sup>#</sup>E-mail: lubkins@yandex.ru*

Retinal rods, the photoreceptors responsible for twilight vision, are capable of adapting to a wide range of light levels. The molecular mechanisms of light adaptation have been well studied, but an interesting question is what changes occur in the phototransduction cascade after the adaptive light stimuli are eliminated. Previously, we showed the phenomenon of adaptation memory in amphibian rods: after background illumination photoreceptor sensitivity to light remained reduced for several minutes, while the dark current recovered within 20–30 s. This suggests the existence of additional, as yet unknown, regulatory mechanisms of the phototransduction cascade that act after the adaptive effect of light. In search of specific mechanisms that could explain the effect of adaptation memory, we performed electrophysiological experiments on isolated frog rods to evaluate the basal activity of the effector enzyme of the phototransduction cascade, the phosphodiesterase type 6, in the dark and after saturating background illumination. It was found that the post-adaptation state of rods was characterized by increased basal phosphodiesterase activity, which gradually decreased to the dark level within tens of seconds after turning off the adaptive illumination. These results also suggest that the components of the phototransduction cascade may undergo some unstudied changes after light adaptation.

*Key words:* phototransduction cascade, rods, adaptation memory, phosphodiesterase

## REFERENCES

- Astakhova L. A., Firsov M. L., Govardovskii V. I. Kinetics of turn-offs of frog rod phototransduction cascade. *J. Gen. Physiol.* 2008. V. 132(5). P. 587–604. <https://doi.org/10.1085/jgp.200810034>
- Astakhova L. A., Samoiliuk E. V., Govardovskii V. I., Firsov M. L. cAMP controls rod photoreceptor sensitivity via multiple targets in the phototransduction cascade. *J. Gen. Physiol.* 2012. V. 140(4). P. 421–433. <https://doi.org/10.1085/jgp.201210811>
- Baylor D. A., Lamb T. D., Yau K. W. Responses of retinal rods to single photons. *J. Physiol.* 1979. V. 288. P. 613–634. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1979.sp012716>
- Calvert P. D., Govardovskii V. I., Arshavsky V. Y., Makino C. L. Two temporal phases of light adaptation in retinal rods. *J. Gen. Physiol.* 2002. V. 119(2). P. 129–146. <https://doi.org/10.1085/jgp.119.2.129>
- Cornwall M. C., Fain G. L. Bleached pigment activates transduction in isolated rods of the salamander retina. *J. Physiol.* 1994. V. 480(2). P. 261–279. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1994.sp020358>
- Cornwall M. C., Matthews H. R., Crouch R. K., Fain G. L. Bleached pigment activates transduction in salamander cones. *J. Gen. Physiol.* 1995. V. 106(3). P. 543–557. <https://doi.org/10.1085/jgp.106.3.543>
- Govardovskii V. I. Firsov M. L. Unknown mechanisms regulating the GPCR signal cascade in vertebrate photoreceptors. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2012. V. 42. P. 180–192. <https://doi.org/10.1007/s11055-011-9551-1>
- Hodgkin A. L., Nunn B. J. Control of light-sensitive current in salamander rods. *J. Physiol.* 1988. V. 403. P. 439–471. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1988.sp017258>
- Hodgkin A. L., McNaughton P.A., Nunn B. J. The ionic selectivity and calcium dependence of the light-sensitive pathway in toad rods. *J. Physiol.* 1985. V. 358. P. 447–468. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1985.sp015561>
- Lamb T. D. Photoreceptor physiology and evolution: cellular and molecular basis of rod and cone phototransduction. *J. Physiol.* 2022. V. 600(21). P. 4585–4601. <https://doi.org/10.1113/JP282058>
- Nikolaeva D. A., Nekrasova M. A., Rotov A. Y., Astakhova L. A. Adaptation memory in photoreceptors: different mechanisms in rods and cones. *Front. Mol. Neurosci.* 2023. V. 16. P. 1135088. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1135088>
- Paglia M. J., Mou H., Cote R. H. Regulation of photoreceptor phosphodiesterase (PDE6) by phosphorylation of its inhibitory gamma subunit re-evaluated. *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 5017–5023. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M106328200>
- Pugh Jr., Edward N., Lamb T. D. Phototransduction in vertebrate rods and cones: molecular mechanisms of amplification, recovery and light adaptation. In: *Handbook of biological physics*. 2000. V. 3. 183–255. [https://doi.org/10.1016/S1383-8121\(00\)80008-1](https://doi.org/10.1016/S1383-8121(00)80008-1)
- Rotov A. Y., Astakhova L. A., Firsov M. L., Govardovskii V. I. Light adaptation of retinal rods, adaptation memory, and afterimages. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2021. V. 51. P. 116–122. <https://doi.org/10.1007/s11055-020-01046-2>
- Vinberg F., Chen J., Kefalov V. J. Regulation of calcium homeostasis in the outer segments of rod and cone photoreceptors. *Prog. Retin. Eye Res.* 2018. V. 67. P. 87–101. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.06.001>