

Sinir Hücrelerinin Voltaja Duyarlı Potasyum Membran Kanalları ve Fonksiyonları

Dr. Ramazan BAL¹, Dr. Erdal AĞAR²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ANTAKYA

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Potasyum iyon kanalları, sinir hücreleri ve diğer hücrelerde görüldüğü gibi uyarının oluşması için en önemli membran kanallarıdır. Bu kanallar, dinlenme zar potansiyelini, aksiyon potansiyelinin yüksekliği ve süresi ile duyarsız dönemin (refraktory periyod) süresini belirler. Potasyum iyon kanalları, genetik olarak çok çeşitli olup voltaja duyarlıdır. Biyofiziksel olarak otuzdan fazla potasyum iyon kanalı belirlenmiştir. Bu kanallar, değişik derecede voltaja duyarlı olmaları, kinetik ve farmakolojik özelliklerinin farklılığı ile birbirlerinden ayrılırlar. Potasyum iyon kanalları, özellikle sinir hücresinin uyarılabilirliğini değiştiren kalıtsal hastalıklarda (ataksi, epilepsi, kalp aritmisi) ve duyu organları ile ilgili bozukluklarda (sağırılık, körlük) önemli rol oynarlar.

Anahtar kelimeler: Potasyum akımı, potasyum iyon kanalları, potasyum iyonu

- ✓ **The Functions of Voltage-Dependent Potassium Channels in Neurons**
Potassium channels are the one of the most important channel families for the establishment of the excitability in neurons and some other cells. These channels determine the resting membrane potential, the height and the duration of the action potential and the duration of refractory period. Potassium channels are genetically so diverse and they are voltage-dependent. There are more than 30 channels characterized on the biophysical ground. The separation and isolation of these channels were based on the differential voltage sensitivity, kinetic and pharmacological properties. Potassium channels play important roles particularly in the development of the inherited disorders (ataxia, epilepsy and heart arrhythmia) and disorders associated with the sense organs (deafness and blindness) that change the excitability of neurons.

Key words: Potassium current, potassium channels, potassium ion

Hodgkin ve Huxley (1952) voltaj clamp tekniğini kullanarak mürekkep balığının aksiyonunda ilk olarak potasyum akımının varlığını göstermişler ve aksiyon potansiyelinin iyonik temelini kinetik olarak açıklamışlardır⁽¹⁾. Bu ve sonraki çalışmalarla, potasyum iyon kanallarının; aksiyon potansiyelinin repolarizasyonunda, ateşleme (firing) frekansının düzenlenmesinde ve değişik ateşleme paternlerinin (profil) oluşumundan sorumlu olduğu ortaya konulmuştur. Potasyum kanalları, sodyum (Na), kalsiyum (Ca) veya her ikisi ile birlikte aksiyon potansiyeli oluşturabilen tüm hücrelerde gözlenmiştir⁽²⁾.

Potasyum İyon Kanallarının Çeşitliliği

Son çalışmalar ışığında sodyum kanallarının aksine potasyum iyon kanallarının çok farklı tipte olduğu gözlenmiştir. Bunlar kinetiği, farmakolojisi, tek kanal davranışı ve diğer bazı özellikleri yönünden farklılık gösterirler. Bir tek hücre tipinde değişik potasyum akımları bulunabildiği gibi⁽³⁻⁵⁾, farklı hücre tiplerinde aynı potasyum akımlarının varlığı da bildirilmiştir⁽⁶⁻⁸⁾. Patch klamp tekniğinin gelişimi ile çok küçük bir sinir hücresi membranından kayıt alınabilmekte ve bir iyon kanalının farmakolojik ve kinetik özellikleri, diğer iyon kanallarından izole edilerek in-

celenebilmektedir. Ayrıca, bu teknikte lipid bilayer membranlarını (çift katmanlı lipid zarı) veya *Oocyte* hücrelerini kullanarak, iyon kanallarının kinetik ve farmakolojik özellikleri çalışılabilmektedir^(9,10).

Sinir sisteminin değişik bölgelerinde bulunan farklı sinir hücreleri, çok çeşitli zamansal ateşleme paternleri oluştururlar⁽¹¹⁾. Değişik ateşleme paterni oluşumu için çok sayıda potasyum iyon kanalının varlığı gereklidir^(6,12). Gerçekten de, çoğu ilaç, toksin, nörotransmitter ve ikincil habercilerin hedefi olan potasyum iyon kanalları çok ve farklı ateşleme paternlerini oluşturabilme yeteneğine sahiptirler. Bu şekilde potasyum iyon kanalları, ateşleme paternlerinin oluşumuna katılarak, sinirsel bilgi kodlama ve entegrasyonda önemli rol alırlar. Potasyum iyon kanallarında bulunan bu çeşitlilik, genetik olarak potasyum iyon kanallarını oluşturan alt ünitelerin farklı yapıda olmalarından kaynaklanır⁽¹³⁾. Bu genetik kaynaklı yapısal farklılıklar yanında, kanalın bulunduğu hücre ortamında bulunan değişik özellikteki kimyasalların, iyon kanallarını etkilemesinden dolayı da farklılıklar şekillenir^(14,15).

Potasyum İyon Kanallarının Elektrofizyolojik Sınıflandırılması ve Fonksiyonları

Farklı hücrelerde çok sayıda farklı potasyum akımı tanımlanmıştır. Bunlardan önemli olanları şunlardır: gecikmiş düzeltici (delayed rectifier) akımı (K_{DR}), A-akımı (I_A), kalsiyuma bağlı potasyum akımı (K_{Ca}), içeri doğru düzeltici (inward rectifier) akımı (K_{IR}), gerilme ile aktive olan akım ve M akımı^(6,16). Bu akımlardan üzerinde en fazla çalışma yapılanlar ise I_A , K_{DR} ve K_{Ca} akımlarıdır.

1. Gecikmiş Düzeltici (Delayed Rectifier, K_{DR}): K_{DR} , Hodgkin ve Huxley'in (1952) orijinal çalışmalarında mürekkep balığı axonunda karakterize ettikleri iki temel akımdan

biridir⁽¹⁾. Genel olarak K_{DR} , aksiyon potansiyelinin repolarizasyonundan sorumludur^(2,17). Sodyum iyonlarının hücre içerisine girmesi ile oluşan aksiyon potansiyeli K_{DR} tarafından repolarize edilir⁽¹⁸⁾.

2. A-Akımı (I_A): A-akımının detaylı matematiksel tanımı ilk kez Connor ve Stevens (1971) tarafından yapılmıştır⁽²⁰⁾. Bu akım, sonraları çoğu memeli sinir hücrelerinde varlığı gösterilmiştir. K_{DR} ve I_A akımları, akımı oluşturan iyon kanallarının depolarizasyon sırasında inaktivasyon hızı ile derecesine ve farmakolojik özellikleri göz önüne alınarak birbirinden ayırte dilediler. A-kanalları dinlenme zar potansiyele yakın bir potansiyel olan -50 mV (hücre tipine bağlı olarak farklılık gösterir) değerden daha pozitif değerlerde tamamen inaktive olurlar ve bu inaktivasyon, membran potansiyelinin daha negatif yapılması ile ortadan kaldırılır. K_{DR} ise sabit durum (steady-state) inaktivasyonu göstermez. Farklı voltaja duyarlılıklarına göre, uygun voltaj protokolleri kullanılarak birbirlerinden kolayca ayrılabilceği ortaya konmuştur⁽²⁰⁾.

I_A akımı, birçok sinir hücrelerinin değişik frekanslarda aksiyon potansiyeli oluşturma özelliğini kodlar⁽²¹⁾. Bu akımın sinir hücrelerinin eşik değeri altı ve üstü cevapların şekillenmesinde rolü yoktur. Ancak kısa süre önce membran potansiyeli, dinlenme zar membran potansiyelinden daha negatif bir değere ulaşırsa, A-kanalları inaktivasyondan kurtulur ve A-akımı sinir hücresinin eşikdeğeri altı ve üstü cevaplarının şekillenmesine yol açar. Membranın eşik değere ulaşması geciktiğinden aksiyon potansiyeli oluşumu da gecikir. Ayrıca A-akımı bazı sinir hücrelerinde aksiyon potansiyelinin repolarizasyonundan ve hiperpolarizasyon sonrası potansiyel (AHP) oluşumundan sorumludur. Bazı sinir hücrelerinde, sinaptik potansiyelin, sinaps sonrası hücreye geçişi

değiştirerek sinyal entegrasyonu da etkilediği saptanmıştır^(17,19,22).

3. Kalsiyuma Bağlı Potasyum İyon Kanalları (I_C , K_{Ca}): Yukarıda anlatılan iki potasyum akımı, voltaja duyarlıdır. Diğer taraftan I_C kanallarının açılıp kapanması ise sitoplazmada var olan serbest kalsiyum aktivitesine bağlıdır. Bu akım tipi, ilk defa omurgasız sinir hücrelerinde tesbit edilmiş olup⁽²³⁾ daha sonra, birçok memeli sinir hücrelerinde elektriksel sinyal oluşumundan sorumlu olduğu belirlenmiştir. I_C konduktansının büyüklüğüne göre, küçük (SK) (≤ 80 pS), orta büyüklükte (MK, 80-130 pS) ve büyük potasyum iyon kanalları (BK, maxi-K) (130-300 pS) olarak üçe ayrılır^(6,24,25) I_C , hiperpolarizasyon sonrası potansiyel kısmının oluşumunda görev aldığı ve aksiyon potansiyel frekansını değiştirmede birinci derecede etkili olduğu bulunmuştur^(6,24-26).

4. İçeri Doğru Düzeltici (inward rectifier, K_{IR}) Akımı: K_{IR} , bir çok sinir hücreleri ile özellikle iskelet ve kalp kasının önemli bir iyon kanalıdır. K_{IR} 'da potasyum iyonunun akış yönü, K_{DR} akımında olduğu gibi hücre dışına doğru değil, hücre içine doğrudur. Bu akım, sezyum (Cs) ve baryum (Ba) tarafından bloke edilebilmektedir^(6,27).

5. M-Akımı: Bazı memeli sinir hücrelerinde varlığı saptanan M-akımı, dinlenme zar potansiyeli ile aksiyon potansiyelinin eşik değeri voltajlar arasında aktif olan bir akımdır. Bu akımın, arda oluşan aksiyon potansiyel oluşumunu engellediği bildirilmektedir. M-akımı, muskarinik asetilkolin reseptör agonistleri tarafından inhibe edildiğinden bu isimle anılmaktadır⁽²⁸⁾.

6. ATP ile Aktiflenen Potasyum Akımı: Pankreas β hücrelerinde karakterize edilmiştir. Sitoplazma ATP seviyesi kritik bir seviyenin altına düşerse aktif hale geçerler. Beyin hücrelerinde de var olduğu bildirilmektedir⁽²⁹⁾.

7. Hücre Membranının Gerilmesi ile Aktiflenen Potasyum Kanalı: Hücre membranının gerilmesi ile aktif hale geçen potasyum iyon kanalları, uyarılabilen ve uyarılamayan hücrelerde saptanmıştır. Bu tür iyon kanalların K iyonuna karşı geçirgenliği seçici değildir. Bu kanalın hücre volümünü ayarlama rolü olduğu bildirilmektedir⁽²⁾.

Potasyum İyon Kanallarının Moleküler Özelliklerine Göre Gruplandırılması

Potasyum kanalları moleküler olarak, membran kanallarını oluşturan alfa alt ünitelerinin amino asit zincir yapısına göre iki ana gruba ayrılır: K_{IR} ve *Shaker*-ile ilgili kanallar. Klasik voltaj kapılı K_{IR} kanalları ve ATP ile aktif hale geçen potasyum kanalları ilk grup içinde yer alır⁽¹⁶⁾. K_{IR} grubunda bulunan kanallar iki membran arasına uzanan segment bölgesi (membran-spanning regions) vardır (M1 ve M2)⁽¹⁶⁾. ***Shaker*-ile ilgili kanallarda, *Shaker*, *Shab*, *Shal*, *Shaw*, *slowpoke*** (kalsiyum ile aktif hale gelen potasyum kanalları) ve *ether-a-go-go*-ile ilgili gen ailelerine ait alfa alt ünitelerinin tümü, bu grup potasyum iyon kanallarını oluşturur. Bu tür kanallar altı membran arasına uzanan segment bölgesine sahiptirler (S1-S6). Bu tür potasyum iyon kanalının oluşması için, heteromerik veya homomerik dört alfa alt ünitesi ve ilgili beta alt üniteleri gereklidir⁽³⁰⁾. Şimdiye kadar 22 farklı alfa alt ünitesi tanımlanmıştır. Bu alt üniteler Kv1 (Kv1.1-1.7), Kv2 (Kv2.1-2.2), Kv3 (Kv3.1-3.4), Kv4 (Kv4.1-4.3), Kv5 (Kv5.1), Kv6 (Kv6.1), Kv8 (Kv8.1) ve Kv9 (Kv9.1-9.3) ^(9,12,16,31-33).

In vitro şartlarda, Kv1.1, Kv1.2, Kv2.1, Kv2.2, Kv3.1 ve Kv3.2 alt ünitelerin oluşturduğu kanalların aracılık ettiği akımların, yüzeysel olarak K_{DR} 'ya^(9,10,31,33,34), buna karşın Kv1.4, Kv3.4, Kv4.1, Kv4.2 ve Kv4.3 akımlarının ise A-akımına benzediği bil-

dirilmektedir^(10,31). Potasyum iyon kanallarının, hangi alt ünite tarafından oluşturulduğu tam olarak ortaya konamamıştır⁽³⁵⁾.

Potasyum İyon Kanallarının Farmakolojisi

Potasyum iyon kanallarını etkileyen az sayıda farmakolojik ajan bulunmaktadır. Bunlardan en önemlileri şunlardır: tetraethyleammonium (TEA), 4-aminopyridine (4-AP), alfa-dendrotoxin (α -DTX), dentrotoxin-I (DTX-I), dentrotoxin K (DTX-K), tityustoxin, apamin, noxiustoxin ve charybdotoxin^(2,6,36). TEA yaklaşık 20 mM konsantrasyonda KDR blokörü olarak görev yapar⁽²⁾ ve A-akımı üzerine etkisi oldukça sınırlıdır. Diğer taraftan 4-AP, A-akımını etkili bir şekilde engellerken (5 mM) K_{DR} üzerine ise etkisizdir^(6,36,37).

TEA ve 4-AP dışındakiler, yılan ve çeşitli zehirli hayvanların toksinlerinden izole edilmiş olup bazı alfa alt ünitelere spesifik olan potasyum iyon kanal blokerleridir⁽²⁾. Bunlardan en fazla çalışılanı dendrotoxin çeşitleridir. Alfa-dendrotoxin spesifik olarak tüm Kv1'ler üzerinde etkilidir. Diğer taraftan DTX-K ise Kv1.2'e karşı seçicilik gösterir⁽³⁸⁾. Tityustoxin K- α 'nın engelleyici etkisi ise sadece Kv1.1 üzerinedir. Apamin, bal arısı zehirinden izole edilen bir toksindir (1-10 nM) ve SK I_{Ca} akımını seçici olarak durdurur^(6,31,36). Noxiustoxin, spesifik olarak potasyum kanallarının voltaja duyarlı olarak açılıp kapanmalarını engeller. Bir tür akrep zehiri olan charybdotoxin, büyük I_{Ca} (BK) akımının spesifik blokeridir^(6,31,36).

Potasyum İyon Kanallarının Hastalıkların Oluşumdaki Yeri

Özellikle sinir sistemini etkileyen genetik kaynaklı kalıtsal hastalıklar (episodik ataksi, epilepsi, kalp aritmisi), duyu sisteminin bozuklukları (sağırılık) ve bazı hastalıklarda potasyum kanallarının genlerinde meydana

gelen mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır^(29,39).

Potasyum iyon kanallarını açan ilaçlar, membran potansiyelini dinlenme zar potansiyelinde tutar. Dolayısı ile spontan beyin aktiviteleri ve buna bağlı olarak ortaya çıkan epilepsi kesin olarak ispatlanmamakla birlikte potasyum kanallarını açan ilaçların kullanılması ile sağaltılabildiği bildirilmiştir^(40,41). Beyin felci durumlarında oluşacak serebral anoksi'de glutamat gibi nörotransmitterler salınır ve postsinaptik olarak sinir hücrelerinde değişen derecelerde hasarlar meydana gelir. Yine potasyum kanallarının açılmasını sağlayan ilaçlarla glutamatın meydana getirdiği hasarları en aza indirir⁽³⁹⁾. Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda potasyum iyon kanallarının açılmasını sağlayan ilaçların kullanılması ile düzeltilebileceği bildirilmektedir⁽³⁹⁾. Diğer taraftan miyelin altında bulunan potasyum iyon kanallarının üzerinin açılmasına neden olan demiyelinizasyon hastalıklarının da, potasyum iyon kanal blokerlerinin kullanılması ile Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıkların önlenebileceği rapor edilmektedir⁽³⁹⁾.

Geliş tarihi : 20.09.2001

Yayına kabul tarihi : 06.11.2001

Yazışma adresi:

Dr. Ramazan BAL

Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,

Fizyoloji Anabilim Dalı

ANTAKYA

KAYNAKLAR

1. Hodgkin AL, Huxley AF. The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo. *Journal of Physiology* 1952; 116: 473-496.
2. Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. Anonymous Sunderland: Sinauer Associates Inc., 1992
3. Premack BA, Thompson S, Coombs-Hahn J. Clustered distribution and variability in kinetics of

- transient K channels in molluscan neuron cell bodies. *Journal of Neuroscience* 1989; 9: 4089-4099.
4. Serrano EE, Getting, PA. Diversity of the transient outward potassium current in somata of identified molluscan neurons. *Journal of Neuroscience* 1989; 9: 4021-4032.
 5. Bal R, Janahmadi M, Green GG, et al. Two kinds of transient outward currents, I(A) and I (Adepol), in F76 and D1 soma membranes of the subesophageal ganglia of *Helix aspersa*. *J Membr Biol* 2001; 179: 71-78.
 6. Rudy B. Diversity and ubiquity of K channels. *Neuroscience* 1988; 25: 729-749.
 7. Jan LY, Jan YN. How might the diversity of potassium channels be generated? *Trends Neurosci.* 1990; 13: 415-419.
 8. Bal R, Oertel D. Hyperpolarization-activated, mixed-cation current [I(h)] in octopus cells of the mammalian cochlear nucleus. *J. Neurophysiol.* 2001; 84: 806-817.
 9. Jan LY, Jan, YN. Cloned potassium channels from eukaryotes and prokaryotes. *Annu. Rev. Neurosci.* 1997; 20: 91-123.
 10. Robertson B. The real life of voltage-gated K⁺ channels: more than model behaviour. *Trends Pharmacol. Sci.* 1997; 18: 474-483.
 11. Rees A, Sarbaz A, Malmierca MS, et al. Regularity of neurons in the inferior colliculus. *Journal of Neurophysiology* 1997; 77: 2945-2965.
 12. Albrecht B, Lorra C, Stocker M et al. Cloning and characterization of a human delayed rectifier potassium channel gene. *Receptors. & Channels* 1993; 1: 99-110.
 13. Ruppersberg JP, Schroter KH, Sakmann B et al. Heteromultimeric channels formed by rat brain potassium-channel proteins. *Nature* 1990; 345: 535-537.
 14. Levitan IB. Modulation of ion channels in neurons and other cells. *Annu. Rev. Neurosci.* 1988; 11: 119-136.
 15. Rehm H, Pelzer S, Cochet C et al. Dendrotoxin-binding brain membrane protein. *Biochemistry* 1989; 28: 6455-6460.
 16. Mathie A, Wooltorton JR, Watkins, CS. Voltage-activated potassium channels in mammalian neurons and their block by novel pharmacological agents. *Gen. Pharmacol.* 1998; 30: 13-24.
 17. Fu XW, Wu SH, Brezden BL et al. Potassium currents and membrane excitability of neurons in the rat's dorsal nucleus of the lateral lemniscus. *Journal of Neurophysiology* 1996; 76: 1121-1132.
 18. Perney TM and Kaczmarek LK. Localization of a high threshold potassium channel in the rat cochlear nucleus. *J. Comp. Neurol.* 1997; 386: 178-202.
 19. Bal R, Janahmadi M, Green GG et al. Effect of calcium and calcium channel blockers on transient outward current of F76 and D1 neuronal soma membranes in the subesophageal ganglia of *Helix aspersa*. *J. Membr. Biol.* 2001; 173: 179-185.
 20. Connor, JA, Stevens, CF. Voltage clamp studies of a transient outward membrane current in gastropod neural somata. *J Physiol (Lond.)* 1971; 213: 21-30.
 21. Connor, JA., Stevens CF. Prediction of repetitive firing behavior from voltage clamp data on an isolated neuron soma. *J. Physiol. (Lond.)* 1971; 213: 31-53.
 22. Roeper, J, Pongs O. Presynaptic potassium channels. [Review] [41 refs]. *Current Opinion in Neurobiology* 1996; 6: 338-341.
 23. Meech RW, Standen NB. Potassium activation in *Helix aspersa* neurones under voltage clamp: a component mediated by calcium influx. *J. Physiol. (Lond.)* 1975; 249: 211-259.
 24. McManus OB. Calcium-activated potassium channels: regulation by calcium. *J. Bioenerg. Biomembr.* 1991; 23: 537-560.
 25. Latorre R, Oberhauser A, Labarca P et al. Varieties of calcium-activated potassium channels. *Annu. Rev. Physiol.* 1989; 51: 385-399.
 26. Zhang L, McBain CJ. Potassium conductances underlying repolarization and after- hyperpolarization in rat CA1 hippocampal interneurons. *Journal of Physiology* 1995; 488: 661-672.
 27. Sodickson DL, Bean BP. Neurotransmitter activation of inwardly rectifying potassium current in dissociated hippocampal CA3 neurons: Interactions

- among multiple receptors. *J. Neurosci.* 1998; 18: 8153-8162.
28. Brown, D. A. M currents. *Ion Channels* 1988; 1: 55-94.
29. Aronson, JK. Potassium channels in nervous tissue. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 43: 11-14.
30. Laube G, Roper J, Pitt J, et al. Ultrastructural localization of Shaker-related potassium channel subunits. *Brain Research Molecular* 1996; 42: 51-61.
31. Dolly JO, Parcej DN. Molecular properties of voltage-gated K⁺ channels. *J. Bioenerg. Biomembr.* 1996; 28: 231-53.
32. Gan L, Kaczmarek LK. When, where, and how much? Expression of the Kv3.1 potassium channel in high-frequency firing neurons. *J. Neurobiol.* 1998; 37: 69-79.
33. Erisir A, Lau D, Rudy B, et al.. Function of specific K(+) channels in sustained high-frequency firing of fast-spiking neocortical interneurons. *J. Neurophysiol.* 1999; 82:2476-89.
34. Coetzee WA, Amarillo, Y, Chiu J, et al. Molecular diversity of K⁺ channels. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 868: 233-285.
35. Sewing S, Roeper J, Pongs O. Kv beta 1 subunit binding specific for shaker-related potassium channel alpha subunits. *Neuron* 1996; 16: 455-463.
36. Garcia ML, Galvez A, Garcia-Calvo M, et al. Use of toxins to study potassium channels. *J Bioenerg Biomembr* 1991; 23: 615-646.
37. Castle NA, Haylett DG, Jenkinson DH. Toxins in the characterization of potassium channels. *Trends. Neurosci.* 1989; 12: 59-65.
38. Tytgat J, Debont T, Carmeliet E et al. The alpha-dendrotoxin footprint on a mammalian potassium channel. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270: 24776-24781.
39. Pongs O. Voltage-gated potassium channels: from hyperexcitability to excitement. *FEBS Lett.* 1999; 452: 31-35.
40. Madeja M, Stocker M, Musshoff U et al. Potassium currents in epilepsy: effects of the epileptogenic agent pentylenetetrazol on a cloned potassium channel. *Brain Research* 1994; 656: 287-294.
41. McBain CJ. Hippocampal inhibitory neuron activity in the elevated potassium model of epilepsy [corrected and republished with original paging, article originally printed in *J Neurophysiol* 1994; 72: 2853-63]. *Journal of Neurophysiology* 1995; 73: 2853-2863.