

5. Diskussion

5.1 K_{ATP} -Kanäle richten biologische Aktivität auf die Verfügbarkeit von Ressourcen aus

K_{ATP} -Kanäle weisen, bedingt durch die Kombinationsmöglichkeiten von verschiedenen K_{IR6} - und SUR-Untereinheiten, sehr unterschiedliche Funktionen auf. Sie sind beispielsweise in Form der $K_{IR6.2}/SUR2B$ -Kanäle für die Insulinfreisetzung aus den β -Zellen des Pankreas verantwortlich, während die Kombination von $K_{IR6.2}$ und SUR2A dem Schutz von Neuronen und Herzmuskelzellen dient. Allen bisher bekannten K_{ATP} -Kanälen ist jedoch gemeinsam, dass sie aufgrund ihrer ATP-Sensitivität den Energiestoffwechsel der Zelle mit ihrer biologischen Aktivität verbinden. Somit richten die K_{ATP} -Kanäle die Aktivität der Zelle nach der Verfügbarkeit der benötigten Ressourcen aus.

Die erwähnte Schutzfunktion für Gehirn und Herz veranschaulicht diese Betrachtung der K_{ATP} -Kanäle. Hierbei hyperpolarisieren die K_{ATP} -Kanäle bei Zuständen eines Glucose- und Sauerstoffmangels die Zellmembran der Neuronen und Myokardzellen, da durch die ATP-Mangelsituation eine Kanalöffnung induziert wird. Diese Hyperpolarisation ermöglicht die zeitweilige Reduktion der Zellaktivität auf ein Minimum und verschafft der Zelle dadurch die Chance, diese Krisensituation zu überstehen. Sind dagegen Nährstoffe und andere für das Leben der Zelle notwendigen Ressourcen in ausreichendem Maße vorhanden, so bleiben die K_{ATP} -Kanäle aufgrund der Inhibition durch ständig nachproduziertes ATP verschlossen.

Eine übermäßige bzw. begrenzte Verfügbarkeit von Ressourcen, mit denen sich der Mikroorganismus der Zelle auseinandersetzen muss, findet sich auch in der Umwelt eines vielzelligen, makroskopischen Organismus. Das Nahrungsangebot eines Säugetieres beispielsweise kann bisweilen ähnlichen Schwankungen unterliegen wie das einer Myokardzelle. Die Daten der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass K_{ATP} -Kanäle nicht nur auf zellulärer Ebene, sondern sogar für den makroskopischen Organismus zur Anpassung biologischer Aktivität an das Angebot verfügbarer Ressourcen benutzt werden.

5.2 Das Proteinpaar $K_{IR6.1}/SUR2A$ und seine Besonderheiten

Bei der Untersuchung peripherer Gewebe auf das Vorkommen von verschiedenen K_{ATP} -Kanal-Untereinheiten konnte in der vorliegenden Arbeit mithilfe der indirekten Immunfluoreszenzmikroskopie eine Colokalisation der Untereinheiten $K_{IR6.1}$ und $SUR2A$ in den Epithelien von verschiedenen Organen von Mensch und Ratte nachgewiesen werden. Dieses Proteinpaar stellt eine Kombination von K_{ATP} -Kanal-Untereinheiten dar, welche bislang noch in keinem natürlichen Gewebe beschrieben wurde. Darüber hinaus ist aus *in-vitro*-Studien bekannt, dass sich bei Coexpression von $K_{IR6.1}$ und $SUR2A$ keine Leitfähigkeit für Kaliumionen nachweisen lässt, so dass bis heute ein natürliches Vorkommen dieses Proteinpaares nicht wahrscheinlich schien (AGUILAR-BRYAN et al., 1998). Western-Blot- und RT-PCR-Analysen von Leberhomogenaten sowie die elektronenmikroskopische Untersuchung intestinaler Epithelien bestätigten jedoch die natürliche Coexpression von $K_{IR6.1}$ und $SUR2A$ in peripheren nicht-neuronalen Geweben (JÖNS AND WITTSCHIEBER et al., 2006).

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Doppelfärbungen von gastrischer Mukosa des Menschen zur weiteren Charakterisierung des $K_{IR6.1}/SUR2A$ -Komplexes offenbarten neben der ungewöhnlichen Paarung der Kanal-Untereinheiten eine perfekte Colokalisation von $K_{IR6.1}$ und $SUR2A$ mit verschiedenen Proteinen von Tight Junctions. Auch in der Elektronenmikroskopie bestätigte sich diese für K_{ATP} -Kanäle ungewöhnlich fokale Anordnung (JÖNS AND WITTSCHIEBER et al., 2006). Ionenkanäle sind im Allgemeinen eher über größere Areale der Plasmamembran verteilt, um ihrer Funktion des De- oder Hyperpolarisierens der Zelle effektiv nachkommen zu können. Jedoch sind K_{ATP} -Kanäle auch in derartig distinkten Lokalisationen mit relativ ungewöhnlichen Funktionen beschrieben worden. Ein Beispiel hierfür ist die K_{ATP} -Kanal-vermittelte Regulation einer anderen Form von Interzellularkontakten, den Gap Junctions.

5.3 K_{ATP} -Kanäle sind an der Regulation von Gap Junctions beteiligt

Im Gegensatz zur Tight Junction, welche innerhalb des Interzellularraumes eine Barriere für gelöste Stoffe errichtet (**siehe Einleitung 1.2**), bilden Gap Junctions (syn.: Nexus) an unterschiedlichsten Positionen der Zellmembran umschriebene fleckförmige Interzellularkontakte, welche den Interzellularspalt durch zahlreiche transzelluläre Proteinkanäle unterbrechen. Die Hauptfunktion der Gap Junctions besteht in der elektrischen und

metabolischen Koppelung von Zellen, indem Ionen und kleineren Molekülen, wie zum Beispiel Second Messengern oder verschiedenen Energiemetaboliten, der Durchtritt durch die intermembranären Proteinkanäle der Gap Junction erlaubt wird.

In Astrozytenkulturen konnte gezeigt werden, dass die Permeabilität der astrozytären Gap Junctions durch K_{ATP} -Kanäle beeinflusst wird (GRANDA et al., 1998 / VELASCO et al., 2000). Die Wirkung von spezifischen Gap-Junction-Blockern wie Ölsäure, Arachidonsäure, Endothelin-1, Octanol oder α -glycyrrhetinischer Säure wurde durch Sulfonylharnstoffe wie Tolbutamid oder Glibenclamid, welche inhibitorisch auf K_{ATP} -Kanäle wirken, verhindert. Eine Inhibition der K_{ATP} -Kanäle führt demnach zu einem Anstieg der Gap-Junction-Permeabilität. Passend dazu konnte durch Licht- und Elektronenmikroskopie die Untereinheit $K_{IR6.1}$ direkt an den distalen Enden der Astrozytenfortsätze, wo astrozytäre Gap Junctions vornehmlich vorzufinden sind, nachgewiesen werden (THOMZIG et al., 2001). Da K_{ATP} -Kanäle von der intrazellulären ATP-Konzentration beeinflusst werden, könnte der via Gap Junctions ablaufende interzelluläre Stoffaustausch über die K_{ATP} -Kanäle direkt an den metabolischen Zustand der Zelle gekoppelt sein. Dieser Hypothese nach führt ein hoher Energiestatus der Zelle durch die ATP-induzierte Inhibition der K_{ATP} -Kanäle zur Öffnung der Gap Junctions, während niedrige ATP-Konzentrationen eher eine Schließung der Gap Junctions verursachen. Dieser Mechanismus erlaubt den Astrozyten eine effektive Verteilung überschüssiger Energiereserven innerhalb des Zentralnervensystems (THOMZIG et al., 2001).

5.4 Das gewebespezifische Vorkommen des $K_{IR6.1}$ /SUR2A-Proteinkomplexes deutet auf eine Funktion bei der Regulation der parazellulären Permeabilität

Um die Funktion des an Tight Junctions lokalisierten $K_{IR6.1}$ /SUR2A-Komplexes näher zu bestimmen, wurden mithilfe der Immunfluoreszenzmikroskopie weitere Organe von Mensch und Ratte auf diese Colokalisation hin untersucht. Hierbei fand sich die an menschlicher Magenmukosa erstmalig beobachtete perfekte Colokalisation des $K_{IR6.1}$ /SUR2A-Komplexes mit verschiedenen Tight-Junction-Proteinen auch im Oberflächenepithel des Dünndarms, an den Gallenkanälchen der Leber sowie in den proximalen und distalen Tubuli der Niere. Auch im Colon sowie im Gastrointestinaltrakt anderer Säugetierspezies konnte diese Colokalisation im Labor von T. Jöns nachgewiesen werden (Table 1 in Publikation, 2006). Auffällig war das Fehlen des $K_{IR6.1}$ /SUR2A-Komplexes an den Tight Junctions der Sammelrohre der Niere,

welche in ihrer Morphologie und Permeabilität eher den Tight Junctions der Harnblase ähneln und sich dadurch von den Tight Junctions anderer renaler Tubuli oder denen des Gastrointestinaltraktes unterscheiden.

Bereits seit den 70er Jahren des 20. Jahrhundert ist aus elektrophysiologischen Untersuchungen des parazellulären Widerstandes bekannt, dass die Tight-Junction-Permeabilität abhängig von den funktionellen Anforderungen an das jeweilige Epithel stark variiert. Beispielsweise ist der parazelluläre Widerstand des proximalen Tubulus der Niere ($R_S = 6-7 \Omega \cdot \text{cm}^2$) etwa 50.000-mal niedriger als derjenige des Urothels der Harnblase ($R_S = 300.000 \Omega \cdot \text{cm}^2$) (POWELL, 1981). Dieses ist durch die unterschiedlichen Funktionen dieser Gewebe zu erklären. Im proximalen Tubulus ist der wesentlichste Ort zur Rückresorption von Nährstoffen, Ionen und Wasser lokalisiert, weshalb dort niedrige parazelluläre Widerstände vorzufinden sind, die durch regulierte und undichte („leaky“) Tight Junctions verursacht werden. Im Gegensatz dazu ist die Wand der Harnblase ausschließlich darauf ausgelegt die vom Körper nicht mehr verwertbaren und von der Niere aufkonzentrierten Stoffe im Urin zu sammeln und weiterzuleiten. Eine Reabsorption des Blasenurns mit seinen hohen Konzentrationen an Harnstoff würde zu erhöhten und möglicherweise schädlichen Harnstoffkonzentrationen im Plasma führen (BORN et al., 2003). Daher verfügen die Schlussleistenkomplexe des Urothels über unregulierte und hochgradig impermeable („tight“) Tight Junctions, welche durch eine deutlich höhere Anzahl von Occludensleisten charakterisiert sind und nahezu jeglichen parazellulären Transport unterbinden. Derartige Tight Junctions finden sich außerdem bereits in den Epithelien der Verbindungstubuli und der Sammelrohre der Niere. Eine regulierte und suffiziente Wasseraufnahme geschieht dort ausschließlich über den Einbau von Aquaporin-2-Kanälen in die apikale Plasmamembran.

$K_{IR6.1}$ und SUR2A finden sich demnach offenbar nur an solchen Tight Junctions, die einer ständigen Regulation unterliegen, und nicht an unregulierten, impermeablen Tight Junctions. Passend hierzu konnte im Labor von T. Jöns das Fehlen von $K_{IR6.1}$ und SUR2A auch im Urothel der Harnblase belegt werden (JÖNS AND WITTSCHIEBER et al., 2006). Das Vorkommen ausschließlich an regulierten Tight Junctions, die damit zusammenhängende äußerst distinkte Lokalisation und die fehlende Kaliumleitfähigkeit des $K_{IR6.1}$ /SUR2A-Komplexes deuten darauf hin, dass dieser Tight-Junction-assoziierte Proteinkomplex $K_{IR6.1}$ /SUR2A anstelle einer K_{ATP} -Kanal-typischen Transduktion von Kaliumionen eher eine Funktion von anderer Natur erfüllen könnte, die der Regulation der parazellulären Permeabilität dient.

5.5 Die K_{ATP} -Kanal-Regulatoren Tolbutamid und Diazoxid bewirken im Modellsystem Rattendarm eine Änderung der parazellulären Permeabilität

Die Überlegung, dass der $K_{IR6.1}/SUR2A$ -Komplex an undichten („leaky“) Tight Junctions bei der Regulation parazellulärer Permeabilität beteiligt sein könnte, führte zu der Notwendigkeit diese Hypothese anhand eines funktionellen Modellsystems zu überprüfen. Das im Rahmen dieser Arbeit neu etablierte *in-vitro*-Modellsystem im Dünndarm der Ratte ermöglichte es parazelluläre Permeabilität zu messen und pharmakologisch zu beeinflussen. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass der K_{ATP} -Kanal-Inhibitor Tolbutamid in der Lage ist, die parazelluläre Permeabilität des Dünndarmepithels signifikant zu erhöhen bzw. dass der K_{ATP} -Kanal-Aktivator Diazoxid eine Stimulation der parazellulären Permeabilität signifikant abzuschwächen vermag. Diese Beobachtungen erhärten die Vermutung, dass der an den enteralen Tight Junctions nachgewiesene $K_{IR6.1}/SUR2A$ -Komplex tatsächlich an der Regulation der parazellulären Permeabilität beteiligt ist.

Um innerhalb des Modellsystems eine kontrollierte Stimulation der parazellulären Permeabilität zu erzeugen, wurde ein Phänomen zur Anwendung gebracht, das aus der Physiologie des Dünndarms bereits seit 1987 bekannt ist. In drei zusammenhängenden Arbeiten wurde anhand des Rattendarms dargestellt, dass der Anstieg der luminalen D-Glucose-Konzentration nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit über die Aufnahme der D-Glucose durch den SGLT-1-Carrier der Enterozyten zu einer gesteigerten parazellulären Aufnahme von monomeren Nährstoffen (Zucker und Aminosäuren) durch Solvent Drag führt (PAPPENHEIMER, 1987 / PAPPENHEIMER AND REISS, 1987 / MADARA AND PAPPENHEIMER, 1987). Man spricht hierbei auch von der D-Glucose-induzierten Steigerung der parazellulären Permeabilität.

5.6 Die Bedeutung des $K_{IR6.1}/SUR2A$ -Proteinkomplexes für die Regulation der parazellulären Permeabilität an enterozytären Tight Junctions

Die Permeabilität von Tight Junctions variiert nicht nur zwischen verschiedenen Epithelien in Abhängigkeit der funktionellen Anforderungen an das betreffende Organ, sondern ändert sich wie im Dünndarm auch innerhalb desselben Epithels und ermöglicht dadurch eine Anpassung des Epithels an veränderte Bedingungen.

Ein Beispiel für eine solche Veränderung stellt der Anstieg der luminalen D-Glucose-Konzentration im Dünndarm nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit dar, welcher wie oben beschrieben zur Steigerung der parazellulären Permeabilität des Darmepithels führt. Der Mechanismus, der diesem Phänomen zu Grunde liegt, ist bislang ungeklärt. Eine Beteiligung von erhöhten Plasmaspiegeln an D-Glucose, von Mediatoren des endokrinen Systems sowie von Neurotransmittern intestinaler Nerven konnte ausgeschlossen werden (SEE AND BASS, 1993). Hingegen geklärt zu sein scheint die Beteiligung einer Kontraktion des perijunktionalen Actomyosin-Ringes, welcher sich intrazellulär auf Höhe der Zonula adherens gürtelförmig um den apikalen Zellpol windet und über ausstrahlende Actinfilamente einen Kontakt zu den Plaqueproteinen der Tight Junction hält. Diesen Vorstellungen nach führt eine Kontraktion des Actomyosin-Ringes zu einem physikalischen Zug an der Tight Junction, der eine Änderung der parazellulären Permeabilität zur Folge hat (MADARA AND PAPPENHEIMER, 1987 / TURNER, 2000 / VAN ITALIE AND ANDERSON, 2004). Viele Arbeiten der letzten zehn Jahre unterstützen diese Hypothese. So fanden sich beispielsweise in der Tight-Junction-Plaue kleine GTPasen der Rho-Familie, welche in die Regulation des Actinzytoskeletts involviert sind (HALL, 1998). Außerdem konnte bei Aktivierung der Myosin-Leichtketten-Kinase (MLCK), welche eine Kontraktion des perijunktionalen Actomyosin-Ringes induziert, eine gleichzeitig messbare Erhöhung der Tight-Junction-Permeabilität festgestellt werden (HECHT et al., 1996 / TURNER, 2000). Eine Inhibition der MLCK mit spezifischen Blockern (ML-7 und ML-9) verhinderte diesen Effekt (TURNER et al., 1997).

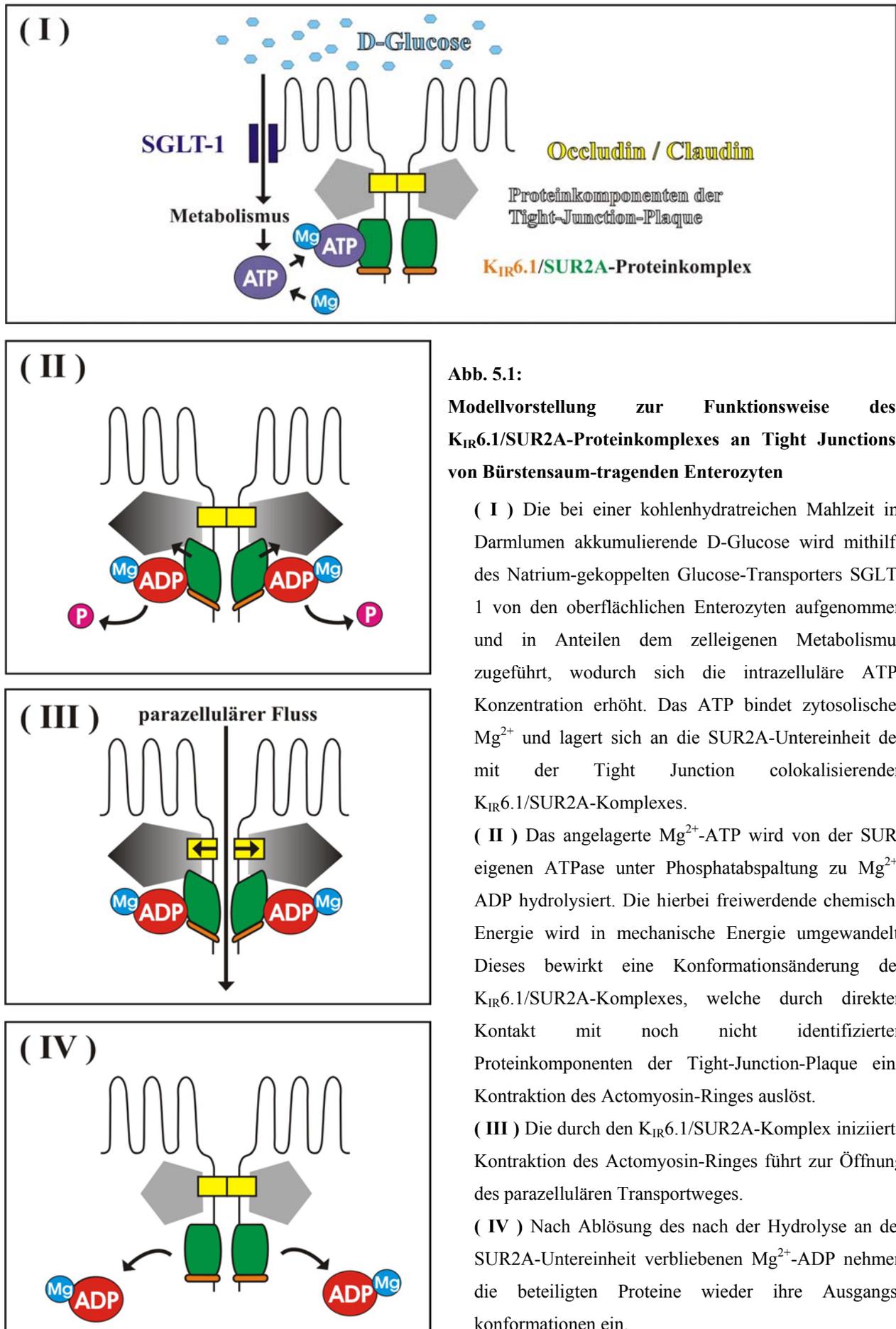
Eine gänzlich andere Theorie zum Phänomen der D-Glucose-induzierten Steigerung parazellulärer Permeabilität wird von KELLETT (2000) vorgestellt. Hiernach induzieren die erhöhten luminalen Spiegel an D-Glucose nicht einen Anstieg an parazellulärer Permeabilität, sondern den Einbau von GLUT-2-Kanälen in die apikale Plasmamembran der Enterozyten. Hierdurch sei dann die weitere Aufnahme von D-Glucose nach Sättigung des SGLT-1-Carriers möglich. Obwohl der GLUT-2-Kanal sowohl Glucose als auch Fructose transportieren kann, klärt dieses Modell nicht den Mehrtransport anderer monomerer Nährstoffe wie zum Beispiel den von Aminosäuren. Auch die Kontraktion des perijunktionalen Actomyosin-Ringes kann von KELLETT in diesem Zusammenhang nicht plausibel erklärt werden.

Einen neuen Erklärungsansatz für die D-Glucose-induzierte Steigerung der parazellulären Permeabilität könnte der an den enterozytären Tight Junctions nachgewiesene $K_{IR6.1}/SUR2A$ -Komplex bieten. Da die via SGLT-1 aufgenommene D-Glucose innerhalb des Enterozyten

zeitweilig zu erhöhten intrazellulären D-Glucose-Konzentrationen führt, kann aufgrund des zelleigenen Metabolismus auch auf eine Erhöhung der intrazellulären ATP-Konzentration geschlossen werden. K_{IR6} /SUR-Komplexe verfügen ihrer Natur nach über eine ATP-Sensitivität, die bei K_{ATP} -Kanälen durch Konformationsänderung zum Verschluss der Ionenpore führt.

Von Bedeutung für die Funktionsweise des $K_{IR6.1}$ /SUR2A-Komplexes könnte hierbei eine in der Literatur diskutierte Eigenschaft der SUR-Untereinheit sein. Den Untersuchungen der Arbeitsgruppe um A. TERZIC zufolge verfügen SUR-Proteine genau wie andere Vertreter der ATP-bindenden Kassettenproteine (ABC proteins) über eine Mg^{2+} -abhängige ATPase, welche zwischen den beiden Nukleotidbindedomänen (NBF-1 und NBF-2) lokalisiert ist (BIENENGRÄEBER et al., 2000). Es wird vermutet, dass Mg^{2+} -ATP an diese ATPase bindet und zu Mg^{2+} -ADP hydrolysiert wird. Die bei der Hydrolyse freigewordene chemische Energie wird in mechanische Energie umgewandelt, welche zu einer Konformationsänderung der SUR-Untereinheit führt. Der Hypothese nach ist diese SUR-Konformation dann in der Lage, den inhibitorischen Effekt des ATP an der K_{IR6} -Untereinheit zu überwinden. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem prähydrolytisch-inaktiven (gebunden ist Mg^{2+} -ATP) und einem posthydrolytisch-aktiven Stadium (gebunden ist Mg^{2+} -ADP) der SUR-Untereinheit (ZINGMAN et al., 2001).

Im Falle des in den β -Zellen des Pankreas lokalisierten $K_{IR6.2}$ /SUR1-Kanals ginge eine hydrolytisch aktivierte SUR-Untereinheit mit einer Öffnung der Kanalpore einher, welche nach Ablösung des Mg^{2+} -ADP wieder aufgehoben würde. In diesem Falle scheint jedoch die inhibitorische Funktion des ATP an der K_{IR6} -Untereinheit zu überwiegen, so dass es zur Schließung der Kanalpore und infolge des spannungsabhängigen Calciumeinstroms zur Insulinfreisetzung kommt. Da sich im Gegensatz dazu eine Kanalleitfähigkeit für den an enteralen Tight Junctions lokalisierten $K_{IR6.1}$ /SUR2A-Komplex nicht nachweisen ließ (**siehe 5.2**), könnte für diesen Fall eine durch ATP-Hydrolyse induzierte Konformationsänderung vermutet werden, dessen mechanische Energie durch direkte Interaktion mit anliegenden Tight-Junction-Proteinen eine Kontraktion des Actomyosin-Ringes auslösen und dadurch die parazelluläre Permeabilität beeinflussen könnte (**Abb. 5.1**). Diese Hypothese wird durch Immunopräzipitationen unterstützt, bei welchen Antiseren gegen $K_{IR6.1}$ und SUR2A zu einer Co-Präzipitation des Tight-Junction-Proteins Occludin führten (JÖNS AND WITTSCHIEBER et al., 2006). Es kann daher auf einen direkten physikalischen Kontakt zwischen dem $K_{IR6.1}$ /SUR2A-Komplex und dem Tight-Junction-Proteinkomplex geschlossen werden.



5.7 Zur Bedeutung des $K_{IR6.1}/SUR2A$ -Proteinkomplexes für die antidiabetische Therapie mit Sulfonylharnstoffen

Der in dieser Arbeit gezeigte Effekt des Tolbutamids im Dünndarm der Ratte, die Erhöhung der parazellulären Permeabilität, erlaubt es möglicherweise eine seit langem bekannte, aber oftmals vernachlässigte Nebenwirkung bei der oralen Therapie des Diabetes mellitus zu erklären. Sulfonylharnstoffe, wie das früher regelmäßig verschriebene Tolbutamid oder das heute eher gebräuchliche Glibenclamid, verursachen bei einigen Patienten schwere Durchfälle, welche nach Absetzen des Antidiabetikums verschwinden (GROOP UND NEUGEBAUER, 1996). Dieser Nebeneffekt könnte erklärt werden durch die Beteiligung des $K_{IR6.1}/SUR2A$ -Komplexes an der Regulation der intestinalen Tight Junctions. Wie die Experimente am Rattendarm zeigten, wirken Sulfonylharnstoffe agonistisch zu einer erhöhten luminalen Konzentration an D-Glucose, so dass sie in intestinalen Epithelzellen genau wie D-Glucose einen Anstieg der Tight-Junction-Permeabilität verursachen. Diese pharmakologisch bedingte Öffnung des parazellulären Transportweges ermöglicht jedoch nicht nur die Aufnahme weiterer Nährstoffe, wie dies physiologischerweise nach großen kohlenhydratreichen Mahlzeiten der Fall ist, sondern kann in umgekehrter Richtung auch einen massiven Verlust von Wasser bedeuten, der sich dann in Form eines schweren Durchfalles äußert.

5.8 Die Bedeutung des $K_{IR6.1}/SUR2A$ -Komplexes für den makroskopischen Organismus

Während der Evolution des Menschen war Nahrung, wie für jedes andere Tier auch, oft nur in knappen Mengen vorhanden. Der Darm passte sich diesen Umständen an und es bildeten sich mukosale Glucose-Transporter wie der SGLT-1-Carrier heraus, dessen K_M -Werte eine Grenze von 25 mM D-Glucose nicht überschritten. Da das alltägliche Nahrungsangebot im prähistorischen Dünndarm derartige Glucosekonzentrationen selten überragt haben dürfte, boten die geschaffenen Glucose-Transporter die für den Alltag optimale Lösung zwischen Aufwand und Gewinn von biologischen Ressourcen. Waren allerdings plötzlich für den Darm unerwartet große Mengen an Nahrung vorhanden, beispielsweise nach erfolgreichem Erlegen eines Mammuts, so wäre jeglicher Verlust der mühsam beschafften Nährstoffe von höchster biologischer Ineffizienz im Vergleich zum betriebenen Aufwand. Aus diesem Grunde schuf die Evolution neben den Glucose-Transportern in solchen Situationen die zusätzliche Möglichkeit der parazellulären Resorption. So können Nährstoffe sogar noch in Konzentrationen von bis zu 500 mM vom Darm aufgenommen und Energievorräte für schlechtere Zeiten angelegt werden.

Der mit Tight Junctions colokalisierende Proteinkomplex $K_{IR6.1}/SUR2A$, für welchen in dieser Arbeit eine Mitwirkung bei der Regulation der parazellulären Permeabilität des Dünndarmepithels nachgewiesen werden konnte, bietet dem Organismus einen effizienten Mechanismus zur Anpassung seiner biologischer Aktivität an das Angebot verfügbarer Ressourcen. Die SUR2A-Untereinheit detektiert die hohen Nährstoffkonzentrationen im Darmlumen durch einen intrazellulären ATP-Anstieg und aktiviert anschließend den anliegenden Tight-Junction-Komplex. Dieses bewirkt eine Öffnung des parazellulären Transportweges und ermöglicht die vollständige Resorption der angebotenen Nährstoffe.