

LESÃO CELULAR, MORTE CELULAR E ADAPTAÇÕES

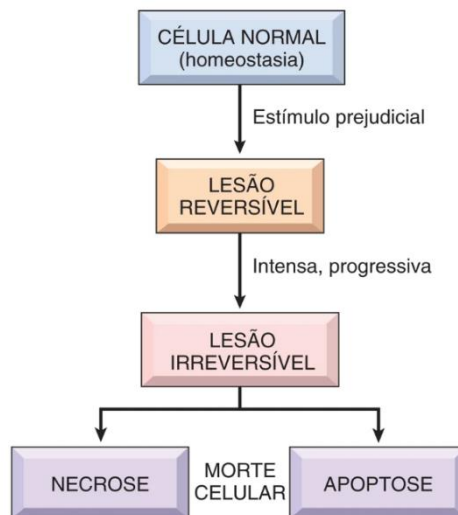
VISÃO GERAL DAS REPOSTAS CELULARES AO ESTRESSE E ESTÍMULOS NOCIVOS

Células interagem ativamente com seu ambiente, constantemente ajustando sua estrutura e função para acomodar demandas de mudanças e estresses extracelulares. O meio intracelular se mantém regulado, de tal modo que permanece bastante constante: um estado denominado **homeostasia**.

Contudo, quando estão em estresse fisiológico ou condições potencialmente prejudiciais, elas podem sofrer uma **adaptação**, alcançando um novo estado estacionário, preservando sua função.

Se a capacidade de adaptação for excedida há o processo de **lesão celular**:

- Lesão **Reversível**: células retornam a um estado basal estável;
- Lesão **Irreversível**: morte das células afetadas.



CAUSAS DA LESÃO CELULAR

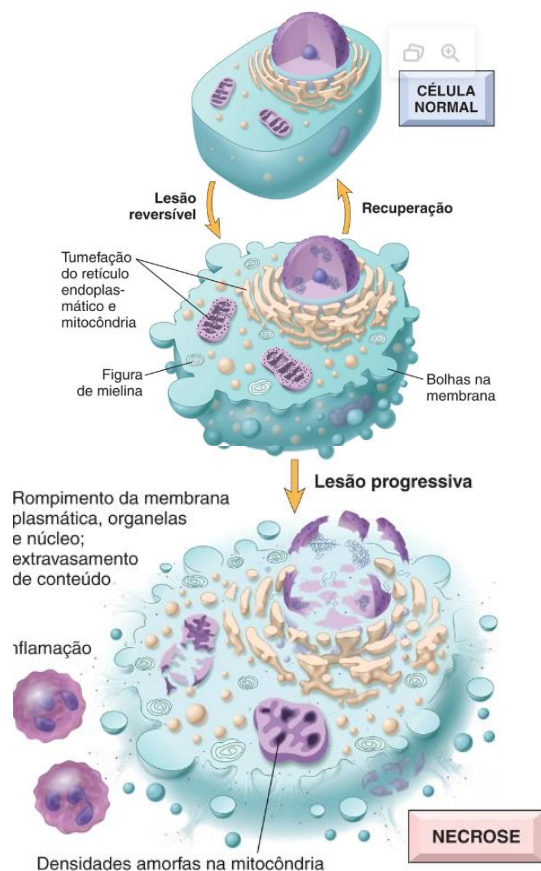
- **Hipóxia e isquemia**: Hipóxia refere-se à deficiência de oxigênio, e isquemia, que significa a redução do suprimento sanguíneo. Ambas privam os tecidos de oxigênio, mas a isquemia, além disso resulta em deficiência de nutrientes essenciais e acúmulo de metabólitos tóxicos. Ex: Intoxicação por Monóxido de carbono (CO), Anemia, doenças que afetam o pulmão...;
- **Toxinas**: Poluentes do ar, inseticidas, CO, amianto, fumaça de cigarro, etanol e drogas;
- **Agentes Infeciosos**: vírus, bactérias, fungos e protozoários- lesam as células;
- **Reações Imunes**: Reações imunes contra os próprios tecidos, reações alérgicas contra substâncias ambientais, essas respostas causam reação inflamatória;
- **Anormalidades Genéticas**: Podem causar lesão celular como consequência da deficiência de certa proteína, como defeito enzimático;
- **Agentes físicos**: Trauma, extremos de temperatura, radiação, choque elétrico e mudanças súbitas na pressão atmosférica;
- **Envelhecimento**: A senescência celular

SEQUÊNCIA DOS EVENTOS NA LESÃO CELULAR E MORTE CELULAR

Lesão Celular Reversível

É o estágio da lesão celular no qual a função prejudicada e a morfologia das células lesionadas podem retornar ao normal se o estímulo prejudicial for removido.

Nesse estágio, células e organelas intracelulares ficam **tumefeitas** (onco= célula c/edema) porque absorvem água como resultado da falha das bombas iônicas dependentes de energia na membrana plasmática, o que causa incapacidade de manter homeostasia, em algumas formas da lesão organelas degeneradas e lipídios podem se acumular dentro das células lesionadas.



Em algumas situações, insultos potencialmente prejudiciais induzem alterações específicas nas organelas celulares, como o Retículo Endoplasmático (RE). O RE agranular (liso) muitas vezes apresenta uma hipertrofia como resposta a substâncias químicas, como é o caso do uso de barbitúricos, que eram habitualmente utilizados como sedativos, o seu uso contínuo implica na hipertrofia do RE liso.

Com exposições nocivas sucessivas, a lesão celular passa para um ponto de “não retorno” e há morte celular. Alguns pontos **predizem essa irreversibilidade**:

- Incapacidade de restaurar a **função mitocondrial**;
- Perda da estrutura e das funções da **membrana plasmática e das membranas intracelulares**;
- **Perda de DNA** e da integridade estrutural **da cromatina**.

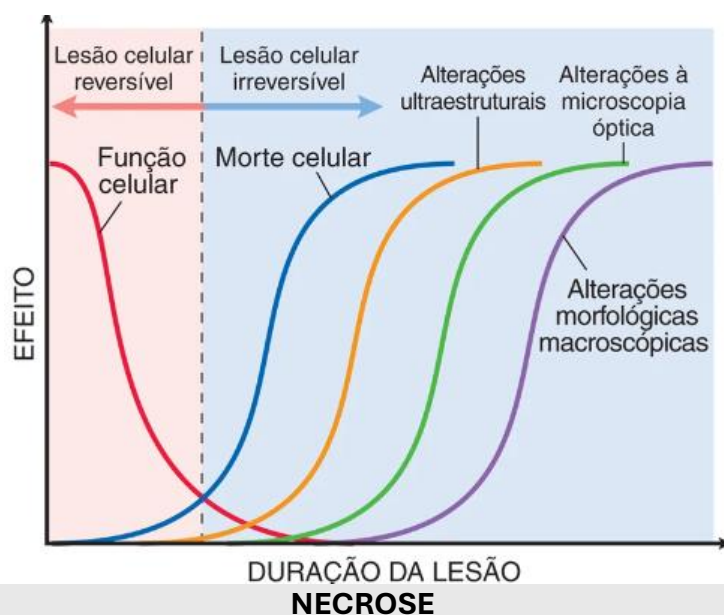
MORTE CELULAR

- **Acidental:** Distúrbios graves, como a perda de oxigênio e suprimento de nutrientes e as ações de toxinas, causam uma forma de morte rápida e incontrollável que tem sido chamada morte celular “acidental”. A manifestação morfológica da morte celular acidental é a **necrose**
- **Regulada:** Em contraste, quando a lesão é menos grave ou as células precisam ser eliminadas durante os processos normais, ativam um conjunto metódico de vias moleculares que culminam com a morte. Como este tipo de morte celular pode ser manipulado por agentes terapêuticos ou mutações genéticas, descreve-se como uma morte celular “regulada”. O aspecto morfológico da maioria dos tipos de morte celular regulada é a **apoptose**

OBS: Ao contrário da necrose, que é sempre indicação de um processo patológico, a apoptose também ocorre nos tecidos saudáveis.

Característica	Necrose	Apoptose
Tamanho da célula	Aumentado (tumefação)	Reduzido (retração)
Núcleo	Picnose → cariorrexe → cariólise	Fragmentação em fragmentos do tamanho de nucleossomas
Membrana plasmática	Rompida	Intacta; estrutura alterada, especialmente a orientação dos lipídios
Conteúdos celulares	Digestão enzimática; extravasam da célula	Intactos; podem ser liberados nos corpos apoptóticos
Inflamação adjacente	Frequente	Não
Papel fisiológico ou patológico	Invariavelmente patológica (resultado da lesão celular irreversível)	Frequentemente fisiológica, eliminação de células não desejadas; pode ser patológica após algumas formas de lesão celular, especialmente danos ao DNA e proteína

É importante ressaltar que a função celular pode ser perdida muito antes da instalação da morte celular, e que as alterações morfológicas das células lesionadas (ou mortas) instalam-se posteriormente à perda de função e viabilidade celular.



É uma forma de morte celular, na qual as membranas celulares se desintegram e as enzimas celulares extravasam e, por fim, digerem a célula. A necrose provoca uma reação local do hospedeiro, chamada inflamação, que é induzida por substâncias liberadas das células mortas e que serve para eliminar os debris celulares e iniciar o processo de reparo subsequente.

As **enzimas** responsáveis por esse processo são **derivadas dos lisossomos**.

Os mecanismos bioquímicos da necrose variam de acordo com diferentes estímulos prejudiciais. Que podem ser:

- **Falha na geração de energia na forma de ATP** devido à redução do fornecimento de oxigênio ou lesão mitocondrial;
- **Danos às membranas celulares** (**plasmática** e lisossômicas), o que resulta em extravasamento de conteúdo celular incluindo enzimas;

- **Danos irreversíveis aos lipídios celulares**, proteínas e ácidos nucleicos, que SÃO CAUSADOS POR ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (ERO)

O extravasamento de proteínas intracelulares através da membrana celular e, por fim, para a circulação proporciona meios de detectar a necrose tecido-específica utilizando amostras de sangue ou soro.

EXEMPLO: O músculo cardíaco, por exemplo, contém uma única isoforma da enzima creatina cinase e da proteína contrátil troponina, enquanto o epitélio do ducto biliar hepático contém a enzima fosfatase alcalina e os hepatócitos contêm transaminases. A lesão irreversível e a morte celular nesses tecidos elevam os níveis séricos destas proteínas, o que os torna marcadores clinicamente úteis de danos teciduais.

APOPTOSE

É uma via de morte celular na qual as células ativam enzimas que degradam o DNA nuclear das células, bem como as proteínas nucleares e citoplasmáticas.

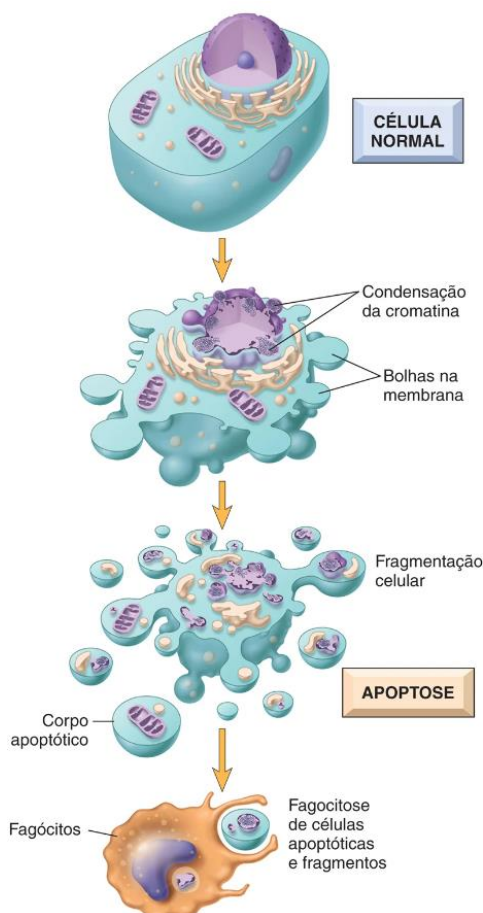
Os fragmentos das células apoptóticas se separam. A membrana plasmática da célula chamada apoptótica permanece intacta, mas é alterada de tal forma que os fragmentos, chamados corpos apoptóticos, se tornam altamente comestíveis, levando ao rápido consumo pelos fagócitos. A célula morta e seus corpos são limpos com pouco extravasamento, de forma que a morte celular apoptótica não causa reação inflamatória.

Causas da Apoptose:

A apoptose ocorre em muitas situações normais e serve para eliminar tanto as células potencialmente prejudiciais quanto aquelas que tenham sobrevivido mais do que sua utilidade.

Apoptose Fisiológica: Durante o desenvolvimento normal de um organismo, algumas células morrem e são substituídas por novas. Em organismos maduros, os tecidos altamente proliferativos e dependentes de hormônios sofrem ciclos de proliferação e perda celular, frequentemente determinados pelos níveis de fatores de crescimento.

Apoptose patológica: Apoptose elimina as células que estão danificadas que não podem ser reparadas. Isso é observado quando há lesão grave do DNA, por exemplo, após exposição à radiação e fármacos/drogas citotóxicas. O acúmulo de proteínas mal dobradas também desencadeia morte apoptótica.



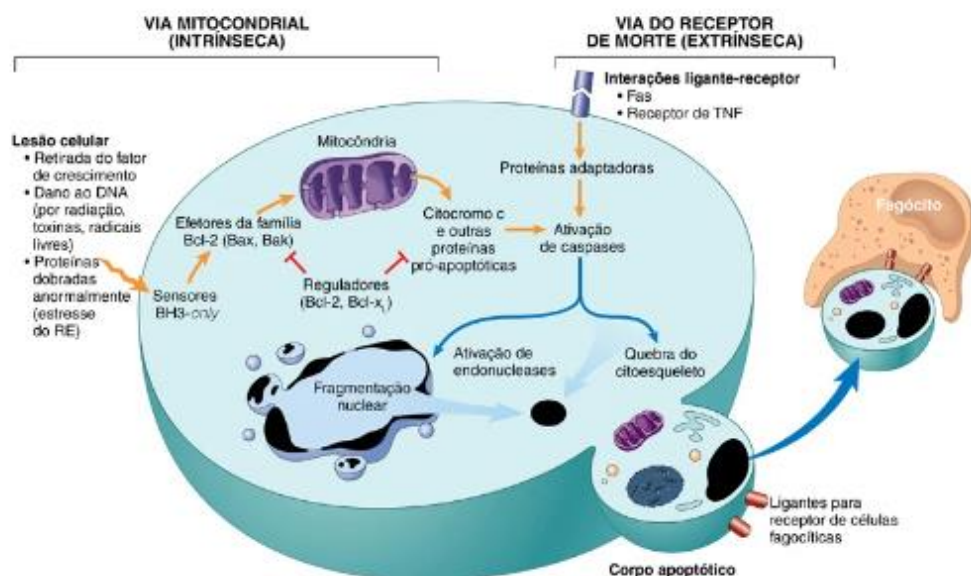
MECANISMOS DE APOPTOSE

A apoptose é regulada por vias bioquímicas que controlam o equilíbrio entre os sinais indutores de morte e sobrevivência, em última instância, a ativação de enzimas denominadas caspases. As caspases foram assim nomeadas porque são cisteína proteases que clivam proteínas após resíduos de ácido aspártico.

Via mitocondrial (intrínseca): Mitocôndrias contêm várias proteínas que são capazes de induzir apoptose, incluindo o citocromo c. Quando as membranas mitocondriais se tornam permeáveis, o citocromo c escapa para o citoplasma, desencadeando a ativação da caspase e a morte apoptótica;

Via do receptor de morte (extrínseca) da apoptose: Muitas células expressam moléculas de superfície, chamadas receptores de morte, que desencadeiam a apoptose. A maioria dessas moléculas faz parte da família do receptor do fator de necrose tumoral (TNF). Os receptores de morte prototípicos são o receptor de TNF tipo I e Fas (CD95). O ligante de Fas (FasL) é uma proteína de membrana expressa principalmente em linfócitos T ativados. Quando essas células T reconhecem alvos que expressam Fas, as moléculas Fas são ligadas em reação cruzada pelo FasL e se ligam a proteínas adaptadoras através do domínio de morte. Estas, então, recrutam e ativam a caspase-8, que, por sua vez, ativa caspases a jusante (downstream).

Eliminação de células apoptóticas: Células apoptóticas e seus fragmentos atraem os fagócitos produzindo uma série de sinais de “coma-me”. As células que estão morrendo por apoptose também secretam fatores solúveis que recrutam fagócitos. As alterações da membrana plasmática e as proteínas secretadas facilitam a rápida eliminação das células mortas antes de as células sofrerem danos na membrana e liberarem o seu conteúdo (o que pode induzir inflamação). A fagocitose das células apoptóticas é tão eficiente que as células mortas desaparecem sem deixar vestígios e a inflamação está praticamente ausente.

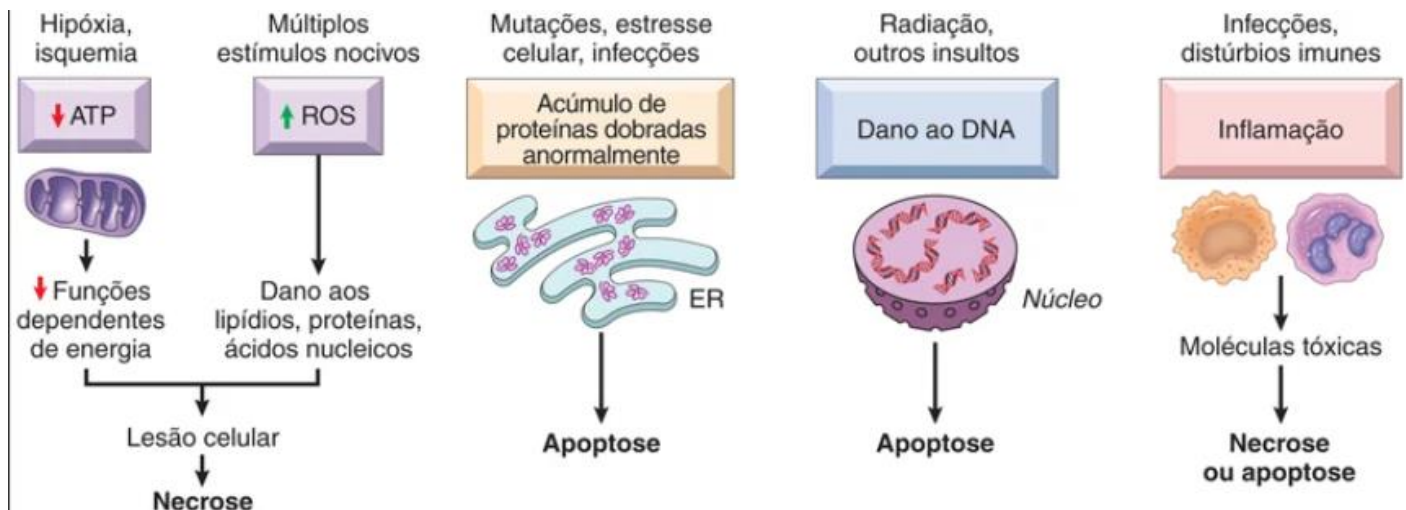


MECANISMOS DE LESÃO CELULAR E MORTE CELULAR

A resposta celular aos estímulos prejudiciais depende do tipo de lesão, da sua duração e sua gravidade: Baixas doses ou período breve de isquemia pode levar à lesão reversível, enquanto doses maiores de toxina ou períodos de isquemia mais prolongados podem resultar em lesão irreversível e morte celular;

As consequências de um estímulo nocivo também dependem do tipo, do estado, da adaptabilidade e da composição genética da célula lesionada: A mesma lesão apresenta resultados muito diferentes dependendo do tipo de célula. Por exemplo, o músculo esquelético estriado na perna tolera a isquemia completa por 2 a 3 horas sem lesão irreversível, enquanto o músculo cardíaco morre após apenas 20 a 30 minutos de isquemia.

A lesão celular geralmente resulta de anormalidades funcionais e bioquímicas em um ou mais componentes celulares essenciais: a privação de oxigênio e nutrientes (como a hipóxia e a isquemia) prejudica principalmente as funções celulares dependentes de energia, culminando na necrose; enquanto danos às proteínas e ao DNA desencadeiam a apoptose. No entanto, deve ser destacado que o mesmo agente nocivo pode desencadear múltiplas e sobrepostas vias bioquímicas.



HIPÓXIA E ISQUEMIA

A deficiência de oxigênio leva à falha de muitas vias metabólicas dependentes de energia e, em última análise, à morte celular por necrose. A maior parte do ATP celular é produzida a partir do ADP por meio de fosforilação oxidativa durante a redução do oxigênio no sistema de transporte de elétrons das mitocôndrias.

Portanto, não surpreendentemente, as células privadas de oxigênio correm risco de apresentar uma falha catastrófica de muitas funções essenciais. A privação de oxigênio é uma das causas mais frequentes de lesão celular e necrose.

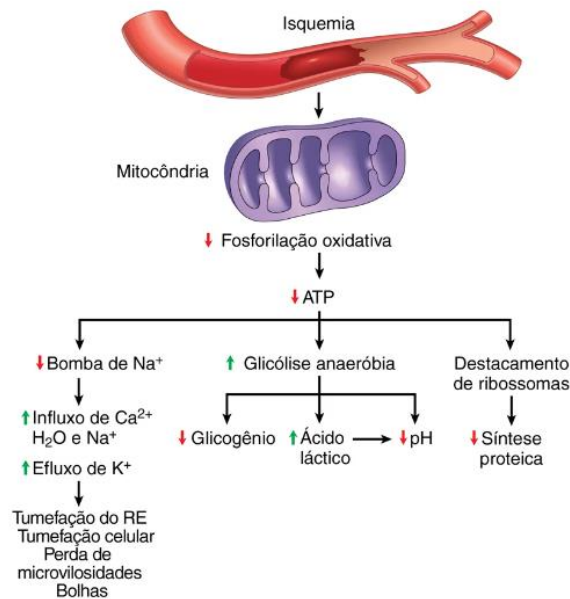
As células submetidas ao estresse da hipóxia, que não morrem imediatamente, ativam mecanismos compensatórios induzidos por fatores de transcrição da família do fator-1 induzido pela hipóxia (HIF-1). HIF-1 estimula a síntese de várias proteínas que ajudam a célula a sobreviver em situações com hipóxia.

A hipóxia persistente ou grave e a isquemia em última instância causam falha na geração de ATP e esgotamento de ATP das células.

EFEITOS DA **REDUÇÃO** DO **ATP**:

- A redução da atividade das bombas de sódio dependentes de ATP na membrana plasmática resulta em acúmulo intracelular de sódio e efluxo de potássio. O ganho absoluto de soluto é acompanhado por ganho isosmótico de água, causando tumefação das células e dilatação do RE;

- O aumento compensatório na glicólise anaeróbia leva ao acúmulo de ácido láctico, diminuição do pH intracelular e redução da atividade de muitas enzimas celulares;
- A depleção prolongada ou grave do ATP causa rompimento estrutural do aparelho de síntese proteica, manifestado como desprendimento de ribossomos do RE granular (REG);
- Também foi sugerido que a hipóxia por si aumenta o acúmulo de ROS;
- Sua veracidade é uma questão em debate; entretanto, existe ampla evidência de que a hipóxia predispõe as células a lesões mediadas pelo ROS se o fluxo sanguíneo (e o fornecimento de oxigênio) for restabelecido, um fenômeno chamado lesão de reperfusão;
- Em última análise, há danos irreversíveis às membranas mitocondriais e lisossômicas, e a célula sofre necrose.



As consequências funcionais da hipóxia e da isquemia dependem da gravidade e da duração do déficit.

LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO

Sob certas circunstâncias, a restauração do fluxo para os tecidos isquêmicos, mas viáveis, resulta, paradoxalmente, no aumento da lesão celular. Este é o inverso do resultado esperado da restauração do fluxo sanguíneo, que normalmente resulta na recuperação de células lesionadas de forma reversível.

Mecanismos:

- Uma nova lesão pode ser iniciada durante a reoxigenação devido ao aumento da geração de ROS, as ROS geradas por leucócitos infiltrativos também podem contribuir para lesão de células danificadas vulneráveis;
- A inflamação induzida pela lesão isquêmica pode aumentar com a reperfusão devido ao aumento do influxo de leucócitos e proteínas plasmáticas. Os produtos de leucócitos ativados podem causar lesões teciduais adicionais. A ativação do sistema do complemento também pode contribuir para a lesão de isquemia-reperfusão.

ESTRESSE OXIDATIVO

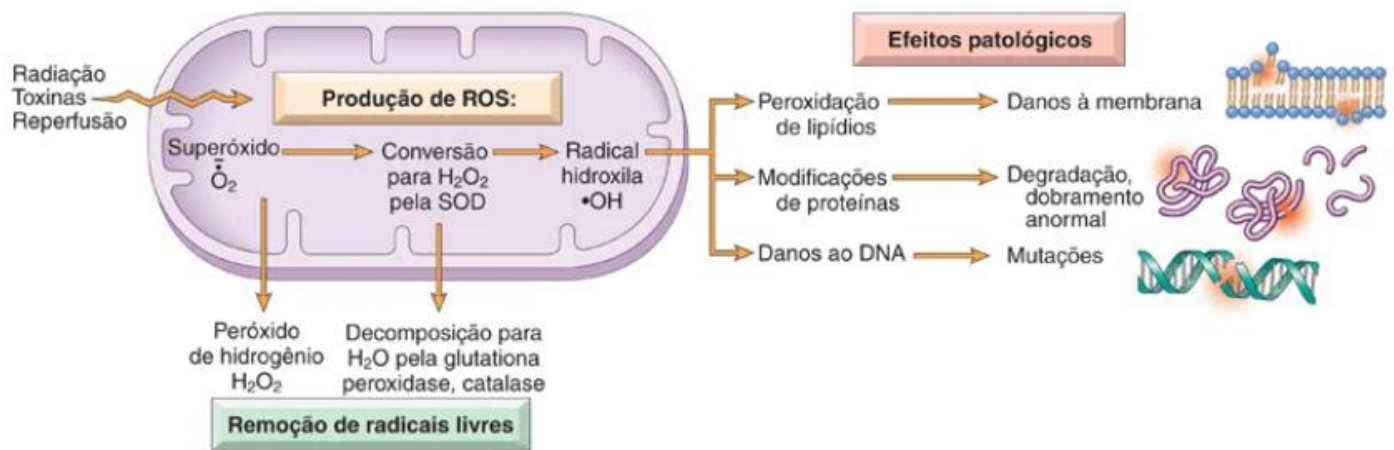
O estresse oxidativo refere-se às anormalidades celulares que são induzidas por ROS, que pertencem a um grupo de moléculas conhecidas como radicais livres.

GERAÇÃO E REMOÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

O acúmulo de ROS é determinado pela sua velocidade de produção e remoção. São produzidos por 2 vias principais:

- As ROS são produzidas normalmente em pequenas quantidades em todas as células durante as reações de redução-oxidação (redox) que ocorrem durante a respiração e a produção de energia mitocondrial.
- As ROS são produzidas em leucócitos fagocíticos, principalmente em neutrófilos e macrófagos, como uma arma para destruir microrganismos ingeridos e outras substâncias durante a inflamação e a defesa do hospedeiro.

O óxido nítrico (NO) é um radical livre reativo (extremamente instável) produzido em macrófagos e outros leucócitos. Ele pode reagir com o O^2 para formar o peroxinitrito, composto altamente reativo, que participa da lesão celular.



A geração de radicais livres aumenta em várias circunstâncias:

- Na absorção de energia radiante. A radiação ionizante pode hidrolisar a água em radicais livres hidroxila (OH) e hidrogênio (H);
- No metabolismo enzimático de produtos químicos exógenos;
- Na inflamação, na qual os radicais livres são produzidos pelos leucócitos;
- Na reperfusão de tecidos isquêmicos.

As células desenvolveram **mecanismos para remover os radicais livres** e assim minimizar os efeitos nocivos:

- Taxa de decomposição de superóxido é aumentada significativamente pela ação da superóxido dismutase (SOD);
- A glutatona-peroxidase (GSH) são uma família de enzimas cuja função principal é proteger as células das lesões oxidativas.;
- A catalase, presente no peroxissomas, catalisa a decomposição do peróxido de hidrogênio. É uma das enzimas mais ativas conhecidas, capazes de degradar milhões de moléculas de H_2O_2 por segundo;

- Os antioxidantes, endógenos ou exógenos (vitamina E, A, C) podem bloquear a formação de radicais livres e removê-los.

LESÃO CELULAR CAUSADA POR ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

As ROS causam lesão celular danificando múltiplos componentes de células:

- **Peroxidação lipídica das membranas.** As ligações duplas em lipídios poli-insaturados da membrana são vulneráveis ao ataque por radicais livres derivados de oxigênio;
- **Ligações cruzadas e outras alterações nas proteínas.** Os radicais livres promovem uma ligação cruzada das proteínas mediada por sulfidril, resultando em degradação ou perda da atividade enzimática;
- **Danos no DNA.** As reações de radicais livres com resíduos de timina no DNA nuclear e mitocondrial produzem quebras do filamento simples;

Além do papel das ROS na lesão celular e morte de microrganismos, baixas concentrações de ROS estão envolvidas em inúmeras vias de sinalização celular e, portanto, em muitas reações fisiológicas.

LESÃO CELULAR CAUSADA POR TOXINAS

Toxinas, incluindo substâncias químicas ambientais e substâncias produzidas por patógenos infecciosos, induzem lesão celular que culmina principalmente na morte celular necrótica.

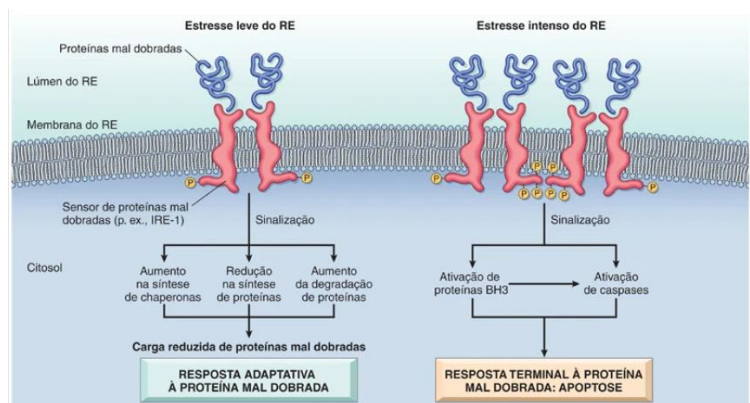
Toxinas de ação direta. Algumas toxinas atuam diretamente pela combinação com um componente molecular crítico ou organela celular. Por exemplo, na intoxicação por cloreto de mercúrio (como pode ocorrer pela ingestão de frutos do mar contaminados) (Cap. 8), o mercúrio se liga aos grupos sulfidril de várias proteínas da membrana celular, causando inibição do transporte dependente de ATP e maior permeabilidade da membrana;

Toxinas latentes. Muitas substâncias químicas tóxicas não são intrinsecamente ativas, mas devem primeiro ser convertidas em metabólitos reativos, que então atuam nas células-alvo. Sendo assim, as toxinas normalmente afetam as células nas quais são ativadas.

ESTRESSE DO RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO

O acúmulo de proteínas mal dobradas em uma célula pode estressar vias compensatórias no RE e levar à morte celular por apoptose.

Durante a síntese proteica, as chaperonas no RE controlam o dobramento apropriado das proteínas. No caso das proteínas mal dobradas ou não dobradas, elas se acumulam no RE, e induzem uma resposta celular chamada resposta de proteína não dobrada. Essa resposta adaptativa ativa as vias de sinalização que aumentam a produção de chaperonas e diminuem a tradução de proteínas, reduzindo os níveis de proteínas mal dobradas. Caso haja um acúmulo e não seja possível administrar pela resposta adaptativa, é emitido um sinal direto para as caspases, que desencadeia apoptose pela via mitocondrial (intrínseca).



O acúmulo intracelular de proteínas mal dobradas pode ser causado por anormalidades que aumentam a produção de proteínas mal dobradas ou reduzem a capacidade de eliminá-las.

Pode ser **resultado de:**

- **Mutações genéticas:** levam à produção de proteínas que não podem se dobrar adequadamente;
- **Envelhecimento:** está associado à diminuição na capacidade de corrigir o dobramento;
- **Infecções:** especialmente virais, quando grandes quantidades de proteínas microbianas são sintetizadas dentro das células, mais do que a célula pode manipular;
- **Aumento da demanda por proteínas secretoras:** como insulina em estados resistentes à insulina;
- **Alterações no pH intracelular e no estado redox.**

O dobramento anormal da proteína dentro das células pode causar doença por criar a deficiência de uma proteína essencial ou induzindo apoptose:

- As proteínas dobradas anormalmente muitas vezes perdem a sua atividade e são rapidamente degradadas, e podem contribuir para a perda de função. Se essa função for essencial, ocorrem as lesões celulares;
- A morte celular como resultado do dobramento errôneo da proteína é reconhecida como uma característica de várias doenças, incluindo os distúrbios neurodegenerativos como doença de Alzheimer, doença de Huntington e doença de Parkinson, e também pode constituir a base do diabetes tipo 2.

Doença	Proteína Afetada	Patogenia
Doenças Causadas por Proteínas Mutadas que são Degradadas, Levando à sua Deficiência		
Fibrose cística	CFTR	Perda do CFTR resulta em defeitos no transporte de cloreto e morte das células afetadas
Hipercolesterolemia familiar	Receptor LDL	Perda do receptor de LDL levando a hipercolesterolemia
Doença de Tay-Sachs	Subunidade β da hexosaminidase	Falta da enzima lisossômica levando ao armazenamento do gangliosídeo GM2 nos neurônios
Doenças Causadas por Proteínas Mal Dobradas que Resultam em Perda Celular Induzida por Estresse do RE		
Retinose pigmentosa	Rodopsina	Anormalidade do dobramento da rodopsina causa perda do fotorreceptor e morte celular, resultando em cegueira
Doença de Creutzfeld-Jacob	Prions	Dobramento anormal de PrP ^{Sc} causa morte de neurônios
Doença de Alzheimer	Peptídeo A β	Dobramento anormal do peptídeo A β causa agregação dentro dos neurônios e apoptose
Doenças Causadas por Proteínas Mal Dobradas que Resultam de Perda Celular Induzida por Estresse do RE e Deficiência Funcional Proteica		
Deficiência de alfa-1 antitripsina	α 1-antitripsina	Armazenamento de proteína não funcional nos hepatócitos causa apoptose; a ausência de atividade nos pulmões causa destruição enzimática do tecido elástico originando enfisema

DANO DO DNA

A exposição das células à radiação ou a agentes quimioterápicos, a geração intracelular de ROS e a aquisição de mutações podem induzir danos no DNA, que, se graves, podem desencadear a morte apoptótica.

O dano ao DNA é detectado por proteínas sentinelas intracelulares, que transmitem sinais que levam ao acúmulo da proteína p53. Primeiramente, p53 suspende o ciclo celular (na fase G1) para permitir que o DNA seja reparado antes de ser replicado.

No entanto, se o dano for muito grande para ser reparado com êxito, a p53 desencadeia a apoptose, principalmente estimulando o sensor da proteína BH3 que ativa Bax e Bak, membros proapoptóticos da família Bcl-2. Quando p53 está mutada ou ausente (como ocorre em certos cânceres), as células com DNA danificado que sofreriam apoptose então sobrevivem. Nessas células, o dano ao DNA pode resultar em mutações ou rearranjos de DNA (p. ex., translocações) que levam à transformação neoplásica.

INFLAMAÇÃO

Uma causa comum de lesão celular e tecidual é a reação inflamatória que é provocada por patógenos, células necróticas e respostas imunes desreguladas, como nas doenças autoimunes e alergias.

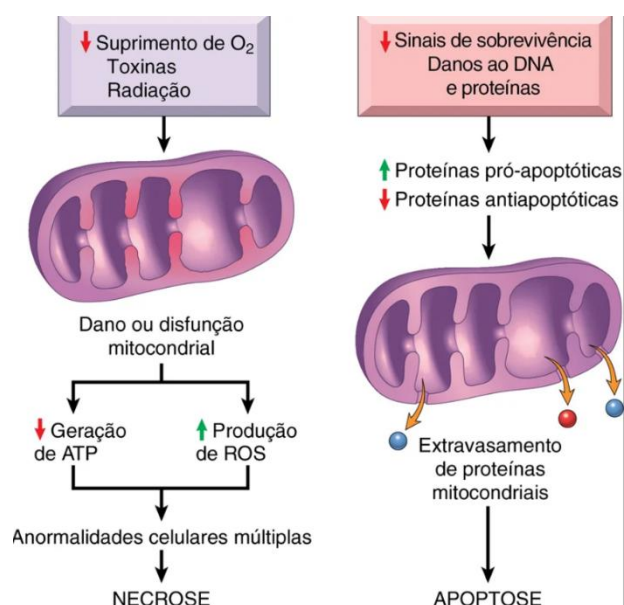
As células inflamatórias, **incluindo neutrófilos, macrófagos, linfócitos e outros leucócitos, secretam produtos que evoluíram para destruir microrganismos**, mas também podem danificar tecidos hospedeiros. Essas reações imunes prejudiciais são classificadas como hipersensibilidade.

EVENTOS COMUNS NA LESÃO CELULAR DE CAUSAS DIVERSAS

Algumas anormalidades caracterizam a lesão celular independentemente da causa, e são assim observadas em uma variedade de situações patológicas. Duas dessas alterações são:

➤ **DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL:**

- A falha da fosforilação oxidativa leva à depleção progressiva do ATP, culminando na necrose da célula. A fosforilação oxidativa anormal também leva à formação de ROS, que exercem muitos efeitos deletérios;
- Danos às mitocôndrias estão frequentemente associados à formação de um canal de alta condutância na membrana mitocondrial, chamado poro de transição de permeabilidade mitocondrial. A abertura desse canal leva à perda de potencial de membrana da mitocôndria e a alterações de pH, comprometendo ainda mais a fosforilação oxidativa;
- As mitocôndrias também contêm proteínas como o citocromo c que, quando liberadas no citoplasma, informam à célula que há uma lesão interna e ativam a via de apoptose.



➤ **DEFEITOS NA PERMEABILIDADE DA MEMBRANA:**

O aumento da permeabilidade da membrana levando, posteriormente, à lesão evidente da membrana é uma característica da maioria das formas de lesão celular que culmina em necrose.

- **Dano da membrana mitocondrial:** Conforme discutido anteriormente, o dano às membranas mitocondriais diminuiu a produção de ATP;
- **Danos à membrana plasmática:** Os danos à membrana plasmática levam à perda de equilíbrio osmótico e influxo de líquidos e íons, bem como perda de conteúdo celular. As células podem também perder metabólitos que são vitais para a reconstituição do ATP;
- **Danos às membranas lisossômicas:** resultam em extravasamento das suas enzimas no citoplasma e ativação das hidrolases ácidas em pH intracelular ácido da célula lesionada (p. ex., célula isquêmica). A ativação dessas enzimas leva à digestão enzimática de componentes celulares.