

POSIBLES MECANISMOS DE DAÑO A LA MEMBRANA CELULAR

Durante una isquemia se produce una disminución del flujo sanguíneo a los tejidos, lo que trae aparejado una disminución del oxígeno (O_2). Esto va a traer como consecuencia una disminución de la fosforilación oxidativa y por lo tanto del ATP, que a su vez va a provocar distintas alteraciones celulares que se representan en el esquema y que serán brevemente descritas a continuación:

- ① Disminución de reutilización dependiente de ATP o disminución de la síntesis de nuevos fosfolípidos.
- ② Disminución de fosfolípidos.
- ③ Se pierden fosfolípidos de membrana, aumentando su permeabilidad.
- ④ Hay aumento de calcio citosólico por disminución de la ATPasa Calcio.
- ⑤ Activación de fosfolipasas endógenas por aumento del Calcio (Ca^{2+}).
- ⑥ La fosfolipasa activa la degradación de fosfolípidos.
- ⑦ Debido a la degradación fosfolipídica se producen ácidos grasos libres no esterificados, acil carnitina y lisofosfolípidos.
- ⑧ Los productos de fragmentación lipídica actúan como detergente en las membranas. También pueden actuar insertándose o intercambiándose con los fosfolípidos de membrana.
- ⑨ El aumento de Calcio provoca activación de las proteasas endógenas.
- ⑩ Las proteasas lesionan diversos elementos del citoesqueleto.
- ⑪ La lesión del citoesqueleto en presencia de tumefacción celular puede provocar desprendimiento de la membrana celular, ya que el citoesqueleto actúa como anclaje uniendo la membrana plasmática al interior de la célula, lo que se traduce finalmente a distensión y rotura celular.
- ⑫ El incremento de Calcio citosólico junto al agotamiento de ATP aumenta la captación de Calcio por la mitocondria.
- ⑬ Gracias a ⑫ se produce activación de fosfolipasas mitocondriales conduciendo a acumulación de ácidos grasos libres.
- ⑭ A través de ⑬ se producen alteraciones de la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna (transición de permeabilidad mitocondrial) y externa.

La transición de permeabilidad mitocondrial tiene dos repercusiones:

- 15 Disminuye aun más la producción de ATP al estar alterada la membrana mitocondrial interna.
- 16 Los daños estructurales de las membranas mitocondriales provocan la salida del citocromo c al citosol, actuando sobre las caspasas y provocando la activación de la muerte celular.
- 17 Con la disminución del ATP aumenta el catabolismo de las purinas, acumulándose Hipoxantina, ésta en presencia de la Xantino Oxidasa y de Oxígeno que se puede reestablecer durante la reperfusión, forma el Ácido Úrico generando ERDOs en las reacciones.
- 18 Las células hipóxicas generan pérdida de aminoácidos intracelulares.
- 19 La adición de aminoácidos protege a las células hipóxicas de lesión de membrana, por lo tanto al perderse aminoácidos predispone a lesión estructural de membrana.
- 20 Reestablecimiento del flujo sanguíneo con nuevo aporte de nutrientes y Oxígeno.
- 21 Por medio de la reoxigenación que se da a través de la reperfusión se producen ERDOs por acción de oxidasas presentes en células endoteliales, células parenquimatosas, leucocitos o a través de la reducción incompleta del Oxígeno por mitocondrias lesionadas.
- 22 Los ERDOs potencian aun más la transición de permeabilidad mitocondrial.
- 23 Los ERDOs atacan los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados de los lípidos de membrana generando peróxidos
- 24 Los peróxidos formados son inestable y reactivos y pueden iniciar una cadena auto catalítica que genera una intensa lesión de membrana.
- 25 La reperfusión puede potenciar aun más la entrada de Calcio citosólico por los mecanismos antes mencionados.
- 26 La lesión de la membrana provocada por todos los mecanismos bioquímicos antes mencionados en el esquema, conllevan a un daño celular irreversible o punto de no retorno.
- 27 La injuria celular muestra cambios morfológicos tardíos que expresan la muerte celular.