



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2024-2025

Trabajo de Fin de Grado

**Desarrollo de un Atlas de Imágenes
Citológicas: Enseñanza de la Membrana
Celular en el Grado de Enfermería**

Paula Candanedo Gamazo

Tutor/a: Patricia Gallego Muñoz

Cotutor/a: Ricardo Usategui Martin

RESUMEN

La membrana plasmática es una estructura fundamental en la célula ya que es necesaria para el correcto funcionamiento de la homeostasis celular y, por ende, para la salud de nuestro organismo. Su estructura se basa en una bicapa lipídica con proteínas integradas. Entre las funciones más importantes encontramos: el transporte a través de membrana, permitiendo el intercambio de sustancias con el medio extracelular; la comunicación celular y la conservación de la integridad celular.

Este trabajo se basa en un atlas de imágenes sobre la membrana celular procedentes de microscopía electrónica y la elaboración de contenidos teóricos adaptados al nivel académico de todos aquellos alumnos del Grado en Enfermería que vayan a cursar la asignatura de Biología en la Universidad de Valladolid. Se hace especial énfasis en la relación entre la fisiología de la membrana celular y su implicación en diversos procesos patológicos. Además, también se integran conceptos generales sobre la estructura de la membrana plasmática, el transporte y sus especializaciones.

Palabras clave: membrana plasmática, atlas, bicapa lipídica, recurso educativo.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	1
2. Objetivos	3
3. Material y métodos	4
4. Desarrollo	7
4.1 Estructura de la membrana plasmática	7
4.1.1 Asimetría lipídica	11
4.1.2 Propiedades físicas y dinámicas	12
4.2 Transporte a través de la membrana	13
4.2.1 Microtransporte	13
4.2.2 Macrotransporte	19
5. Renovación de la membrana plasmática	24
6. Especializaciones de la membrana plasmática.....	26
6.1 Complejos de unión	26
6.2 Microvellosidades	28
7. Conclusiones	29
8. Bibliografía	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Micrografía electrónica de la membrana plasmática obtenida con un microscopio electrónico de transmisión en donde se ha utilizado el método de la criofractura. La escisión de las membranas se produce a lo largo del interior hidrofóbico de la bicapa lipídica, revelando vistas de una "cara p" (la mitad interna de la membrana, orientada hacia el exterior) y una "cara e" (la mitad externa de la membrana, orientada hacia el interior). Es una muestra del epitelio ciliar de un ojo de mono (7).

Figura 2: Fractura por congelación de la membrana plasmática, observada por microscopía electrónica de barrido (SEM). La fractura divide las membranas a través del núcleo hidrofóbico de la bicapa lipídica. Con el aumento más alto es posible visualizar la estructura de tres capas: capa externa e interna formada por las cabezas polares de los fosfolípidos y proteínas, capa media compuesta por las colas de los ácidos grasos de los fosfolípidos (9).

Figura 3: Parte A: Lípidos de membrana: glicerofosfolípidos, esfingolípidos y esteroides. Parte B: Estructura y fórmula de los fosfolípidos más frecuentes de la membrana plasmática (8).

Figura 4: Micrografía electrónica donde se muestra el borde oscuro del glucocáliz del borde en cepillo del epitelio intestinal del gato. Se muestra que el glucocáliz no solo es superficial a las microvellosidades, sino que se extiende a las hendiduras entre ellas (11).

Figura 5: Imagen de microscopio electrónico de barrido de dos haces de cilios del oído medio (8).

Figura 6: Acuaporinas. Imagen de inmunohistoquímica para localizar AQP1 (en color marrón) en los túbulos contorneados proximales del riñón (8).

Figura 7: Fractura por congelación de la membrana plasmática de las células adyacentes. En esta imagen se visualiza de color rosa las uniones gap (mácula adherens) (9).

Figura 8: Esta imagen se obtiene por microscopía electrónica de transmisión

utilizando el método de criofractura. Se trata de Uniones en hendidura de una célula de la granulosa de un folículo ovárico de rata (20).

Figura 9: En estas imágenes de microscopía electrónica de transmisión se muestra el proceso de formación de vesículas recubiertas por clatrina (8).

Figura 10: Imagen 1: microscopía electrónica donde se muestra el esquema de formación de caveolas a través de membrana plasmática (8). Imagen 2: Micrografía electrónica de transmisión donde se muestra una caveola del endotelio de un capilar miocárdico ventricular de rata (23).

Figura 11: Micrografía electrónica que muestra la formación de macropinosomas en la superficie de la célula (8).

Figura 12: Imagen de microscopía electrónica de transmisión en la que se muestra el proceso de fagocitosis a través de una bacteria por un neutrófilo (8).

Figura 13: Figura a, muestra las vesículas que se colapsan y desaparecen progresivamente en la membrana, lo que indica una fusión completa. En la figura b, la flecha indica el estrecho contacto entre la vesícula y la membrana sin una evidencia de colapso total (Kiss-and-run). En la figura c, la flecha indica un punto donde varias vesículas parecen estar fusionadas, y luego se unen a la membrana (fusión compuesta) (21).

Figura 14: Se muestra una imagen obtenida por microscopía electrónica de transmisión. Esta imagen representa la sinapsis axodendrítica. Se aprecian varias vesículas de neurotransmisor que se fusionan con la membrana presináptica para liberar su contenido en la hendidura sináptica (indican las flechas). A, axón; D, dendrita (8).

Figura 15: Imagen que muestra un esquema sobre el transporte de membrana.

Figura 16: Micrografía electrónica donde se muestra el complejo de uniones estrechas entre dos células epiteliales de rana (26).

Figura 17: Imagen 1: esta imagen ha sido obtenida por micrografía electrónica y muestra el complejo de unión entre las células epiteliales intestinales de una rata. Se observa la zónula *occludens* (unión estrecha) que está en la zona más

apical, la zónula *adherente* en el medio y el desmosoma (macula adherente) (27). Imagen 2: imagen obtenida por microscopía electrónica de transmisión donde se muestra el complejo de unión entre células del epitelio ependimario de cerebro de rata (28).

Figura 18: Las dos imágenes son obtenidas por micrografía electrónica. En la imagen 1, se muestra las microvellosidades del intestino de murciélago y se pueden observar filamentos que se irradian para formar una red continua (30). En la imagen 2, se observa el glucocáliz que está compuesto por polisacáridos ácidos de carga negativa. La imagen se obtiene del borde epitelial de la superficie celular externa del tejido intestinal (superior) y estomacal (inferior) (31).

1. INTRODUCCIÓN

La historia de la Biología Celular está vinculada con la aparición del microscopio. El término célula fue descrito por primera vez por Robert Hooke en el año 1665. Lo descubrió observando por un microscopio cortes delgados de corcho en los que percibió pequeñas estructuras similares a celdas de un panal. Aquellas celdas fueron denominadas por Robert Hook como “células” (1).

La historia del microscopio se inicia con la invención de unas lentes monoculares para anteojos, lo que más tarde llevó a la construcción del primer microscopio gracias a Hans y Zacharias Janssen alrededor del año 1590. Este dispositivo contenía dos lentes en un tubo, una biconcava para el ocular y otra biconvexa para el objetivo (1). En el año 1665, Robert Hooke perfeccionó aún más el microscopio permitiendo realizar la primera descripción de la célula (2). Este avance marcó un hito importante, ya que posteriormente Antoni van Leeuwenhoek utilizó el microscopio para descubrir protozoos, bacterias y espermatozoides (1).

El microscopio electrónico resultó ser un gran avance en la investigación y esto fue gracias a dos físicos alemanes llamados Ernst Ruska y Max Knoll. Gracias a los electrones, este instrumento obtiene aumentos en las imágenes mayores que los conseguidos con un microscopio óptico, haciendo posible observar una célula a nivel molecular. Esto permite analizar con detalle la estructura de los organismos eucariotas y procariotas, así como la observación e identificación de virus (2).

En cuanto a la historia de la célula, en el siglo XIX en Europa, Theodor Friedrich Schwann inicia la teoría celular, con su obra “Investigaciones microscópicas sobre la coincidencia de los animales y las plantas en la estructura y crecimiento”. Schwann sentó las bases de la biología celular, aunque el término “célula” estuvo eclipsado durante un tiempo por el concepto protoplasma, introducido por Jan Evangelist Purkinje, quien lo definió como el contenido de la célula, exceptuando el núcleo. En ese momento, aún no se sabía si la vida residía en la célula misma o en su interior (1).

Además, Donalson, en 1853, realizó una de las primeras comunicaciones en la literatura sobre observaciones citológicas, al describir la presencia de células atípicas en líquidos tumorales, lo que abrió una nueva línea de investigación en biología celular (1).

En conjunto, el desarrollo del microscopio electrónico y la profundización en el conocimiento celular han permitido enormes avances como la identificación y la compresión de la membrana plasmática.

La membrana plasmática es el componente limítrofe y activo que separa la célula del medio extracelular. El estudio de ella se retoma al inicio del estudio de los lípidos y su interacción con el agua en el 1774 gracias a Benjamin Franklin. Franklin observó cómo una pequeña cantidad de aceite se expandía sobre la superficie del agua y se formaba una película delgada. Finalmente, Pfeffer fue el responsable de la descripción de membrana biológica ya que desarrolló la hipótesis en la cual se admitía la existencia de una capa alrededor del protoplasma, considerado la sustancia viva fundamental de la célula. Posteriormente, en el año 1895, Overton descubrió que las sustancias de origen lipídico atravesaban la membrana con relativa facilidad gracias a su naturaleza apolar. Además, mencionó que no hay diferencia entre las propiedades de permeabilidad entre las células vegetales y animales (3).

Una década después, Langmuir relató el comportamiento de los fosfolípidos en el agua; la parte polar se dispone perpendicular al agua y, la parte hidrocarbonada, en dirección opuesta. Esta conclusión fue clave para la compresión de la bicapa lipídica de las membranas biológicas (3).

Finalmente, conservamos el modelo de mosaico fluido propuesto por Singer y Nicholson en el 1972. En resumen, el modelo describe la membrana como una bicapa lipídica fluida donde los lípidos y las proteínas pueden moverse libremente. Las proteínas se distribuyen de manera heterogénea, funcionando como transportadores, receptores o enzimas, permitiendo procesos esenciales. El transporte de la membrana plasmática se divide en dos grandes grupos. Por un lado, tenemos el transporte que no modifica la estructura de la membrana

(microtransporte), y por otro, el que sí lo hace (macrotransporte) (3).

Hay dos tipos de microtransporte: el transporte pasivo, que se realiza a favor de gradiente, y el transporte activo, que es en contra de gradiente y requiere un gasto de energía. A su vez, encontramos subcategorías como puede ser la difusión pasiva o facilitada y el transporte activo primario o secundario, que serán descritas más adelante en este trabajo (3).

El macrotransporte puede ser por endocitosis, exocitosis o transcitosis; los cuales también se describirán más adelante.

Estos mecanismos aseguran el intercambio de materiales necesarios para la célula y el mantenimiento de su equilibrio interno. Por otra parte, los lípidos garantizan flexibilidad y adaptabilidad gracias a su fluidez (3).

En este trabajo de la membrana plasmática se hará comprender la relación de su estructura con su función, explorando sus componentes básicos y fundamentales (lípidos, proteínas y glúcidos). Además, se completará el trabajo con algunos aspectos clínicos relacionados con su alteración y enfermedad.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es ofrecer a los alumnos de la asignatura de Biología del primer curso del Grado en Enfermería de la Universidad de Valladolid, un recurso educativo con la información necesaria para facilitar el proceso de aprendizaje. Particularmente se ofrecerá un estudio que engloba la membrana plasmática de la célula eucariota animal.

Otro objetivo específico de este trabajo es ayudar a los alumnos a familiarizarse con la terminología propia de la asignatura, elemento fundamental para avanzar en su comprensión. Se ha priorizado la claridad en el lenguaje y la presentación visual de contenidos, pensando especialmente en los alumnos de primer curso, aunque este material también puede ser útil para otros niveles académicos que cursen la materia de Biología o incluso para profesionales que quieran repasar contenidos teórico-prácticos sobre la membrana plasmática.

Por último, este atlas también pretende ser un recurso de consulta constante al que el alumno pueda acudir para resolver dudas o ampliar información. En este caso al utilizar imágenes como recurso se amplía el alcance del contenido abordado y se mejora la formación del alumno.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El atlas presentado no solo incluye explicaciones conceptuales, sino también imágenes de estructuras celulares recopiladas mediante microscopía electrónica virtual sin la necesidad de un laboratorio. Esto permite que las imágenes estén disponibles desde fuera del aula, de manera que se podrán revisar cuantas veces sea necesario reduciendo el uso de muestras físicas.

La información de este trabajo se ha obtenido de diferentes artículos, principalmente se ha utilizado como apoyo el libro de Biología celular Biomédica (Calvo A. Biología celular biomédica. 1.^a ed. Barcelona: Elsevier España; 2015) (8). Por otra parte, las imágenes de este Atlas se han extraído de una plataforma digital llamada "Cell Image Library" (4), donde se podrán encontrar diversas imágenes o vídeos sobre las estructuras y funciones de la célula de distintos organismos. También ha servido de apoyo el microscopio virtual "Histology Guide" (9).

El microscopio electrónico de transmisión (MET), desde su invención por Ernst Ruska en 1931, es en la actualidad una herramienta de gran importancia para la investigación y el desarrollo de nuevos diagnósticos de enfermedades. En este trabajo ha sido muy útil ya que ha permitido la recopilación de diversas imágenes de la membrana plasmática de diferentes tipos de muestras tisulares, contribuyendo así a una mejor comprensión de los contenidos teóricos. También hay que destacar que la criomicroscopía electrónica (crio-EM), desarrollada por Jacques Dubochet, Joachim Frank y Richard Henderson, se ha convertido en un método popular para la determinación de estructuras biológicas y estructuras en biología celular (5).

Para poder realizar una imagen en buenas condiciones es necesario realizar una preparación de la muestra. Y para poder permitir la transmisión de electrones, la muestra debe ser estabilizada y lo suficientemente delgada. Se concluye que todas las técnicas de preparación tienen como fin mantener la estructura nativa de la muestra (6).

El microscopio electrónico de transmisión (MET) funciona de manera que los haces electrónicos pasan a través de la muestra y forman la imagen. La muestra se debe colocar en una rejilla y después en la cámara especializada del MET. Al final, la imagen es recogida en una pantalla. La finalidad del MET es estudiar la estructura interna celular (6).

A continuación, se presentan los materiales y los procesos requeridos para conseguir una imagen de una muestra a través del MET (6).

- **Equipo:** campana extractora, mezclador horizontal, horno, ultramicótomo.
- **Materiales:** Glutaraldehído al 3,0% en tampón de fosfato de sodio 0,1M, tampón de fosfato, tetróxido de osmio, acetona graduada, resina (medios defijación), agua destilada y rejilla (soporte metálico para sujetar a muestra).
- **Métodos:** Para la preparación de muestras se pueden utilizar varios procedimientos, pero en general se debe seguir los siguientes pasos:
 1. Fijación de la muestra: se realiza para la estabilización macromolecular de la muestra y por ello requiere además una etapa postfijación con osmio.
 2. Deshidratación: se logra con una serie graduada de lavados con acetona. Aquí la muestra puede sufrir una alteración de las estructuras moleculares dentro de la célula. Debemos de ajustar el tiempo de deshidratación dependiendo del tamaño y del tipo de tejido.
 3. Infiltración: implica el reemplazo de la solución de la deshidratación por otro solvente intermediario.
 4. Polimerización: se infiltra la muestra con resina (epon) formando un plástico duro.

5. Corte/Ultramicrotomía: La muestra se secciona con un grosor adecuado (50-500nm) y se transfieren a rejillas.
6. Tinción: La tinción doble común que se utiliza es el acetato de uranilo y el citrato de plomo alcalino, que da lugar a las imágenes en blanco y negro que se muestran más adelante en las micrografías.
7. Análisis de la muestra: Las rejillas con las muestras se depositan en el portamuestras del MET. Dependiendo del tipo de muestra se analiza a un determinado voltaje. Y las imágenes son capturadas por cámaras digitales o placas fotográficas.

Otra técnica que es útil en este trabajo es la fractura por congelación (*Freeze Fracture*) (Figura 1). El procedimiento se basa en congelar la muestra a temperaturas criogénicas para, posteriormente, fracturarla en un vacío alto. A menudo se utiliza para estudiar las proteínas de membrana y transmembrana (6).



Figura 1: Micrografía electrónica de la membrana plasmática obtenida con un microscopio electrónico de transmisión en donde se ha utilizado el método de la criofractura. La escisión de las membranas se produce a lo largo del interior hidrofóbico de la bicapa lipídica, revelando vistas de una "cara p" (la mitad interna de la membrana, orientada hacia el exterior) y una "cara e" (la mitad externa de la membrana, orientada hacia el interior). Es una muestra del epitelio ciliar de un ojo de mono (7).

4. DESARROLLO

4.1 ESTRUCTURA DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

La membrana plasmática es una envoltura laminar que recubre el contenido y define los límites de la célula, de manera que los espacios extra e intercelulares tienen actividad diferente (8).

En el caso de las células eucariotas, que son el objeto de estudio de este trabajo, cuentan con sistemas endomembranosos que segmentan el citosol en distintos compartimentos y envuelven ciertos orgánulos (sistema de endomembranas celular). Además, no se comportan como sistemas herméticos, sino que se comportan como barreras semipermeables, permitiendo un intercambio selectivo de sustancias (8).

Las membranas biológicas están fundamentalmente compuestas por: lípidos, proteínas y, en menor medida, por glúcidos. Estos componentes dan a la membrana una serie de funciones como la individualización, la compartimentación, el transporte de sustancias, la catálisis enzimática, el anclaje al citoesqueleto y la comunicación celular (8).

Singer y Nicholson en 1972 propusieron el modelo de mosaico fluido el cual sigue en vigor y se aplica a todas las membranas celulares. Este modelo describe a la membrana como una bicapa lipídica fluida donde se encuentran cohesionados miles de proteínas en forma de mosaico (8).

Este mosaico se crea por las proteínas globulares que se distribuyen de manera irregular. Además, las proteínas transmembrana pueden atravesar la bicapa lipídica adoptando distintas configuraciones de longitud. Las interacciones covalentes entre las proteínas y los lípidos permiten que ambos tengan libertad de movimiento contribuyendo así a su fluidez (8).

En su cara externa, la membrana presenta oligosacáridos unidos covalentemente a los lípidos y proteínas, lo que refuerza su carácter asimétrico al existir diferencias entre su cara externa e interna.

El modelo del mosaico fluido también explica la apariencia trilaminar (Fig. 2) de las membranas cuando se observan al microscopio electrónico. Los grupos de cabeza polar (contienen átomos más pesados y retienen más los electrones) corresponden a las bandas oscuras y las colas de los lípidos de membrana corresponden a la banda clara (9).

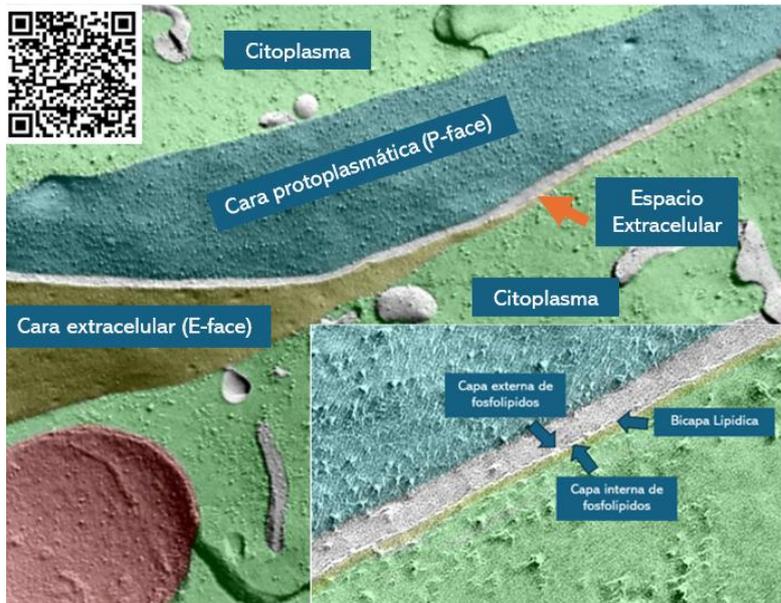


Figura 2: Fractura por congelación de la membrana plasmática, observada por microscopía electrónica de barrido (SEM). La fractura divide las membranas a través del núcleo hidrofóbico de la bicapa lipídica. Con el aumento más alto es posible visualizar la estructura de tres capas: capa externa e interna formada por las cabezas polares de los fosfolípidos y proteínas, capa media compuesta por las colas de los ácidos grasos de los fosfolípidos (9).

Sin embargo, estudios más recientes relatan que la teoría del modelo de mosaico fluido descrita por Singer y Nicholson no es del todo completa ya que se encuentran diferencias en la organización y dinámica entre los componentes lipídicos y proteicos. El modelo original considera a la membrana una estructura homogénea de lípidos y proteínas, sin tener en cuenta la interacción con otros componentes como el citoesqueleto. Se ha descubierto que la membrana está organizada en compartimentos inducidos por el citoesqueleto de actina, los cuales restringen el movimiento libre de lípidos y proteínas, formando microdominios específicos adheridos al citoesqueleto. Esto hace que la estructura de la membrana sea más heterogénea y compartimentada (10).

LÍPIDOS DE MEMBRANA

La membrana plasmática está formada por dos monocapas de lípidos anfipáticos enfrentados por las regiones hidrófobas. Estos lípidos están formados por carbono hidrógeno y oxígeno y en su composición se distinguen dos partes: una cabeza polar e hidrófila y una cola apolar e hidrófoba. Esto hace que los lípidos tengan la característica esencial de ser **anfipáticos**, es decir son insolubles en disolventes polares (8).

La bicapa lipídica presenta dos propiedades fundamentales: el autosellado y el autoensamblaje. El autosellado cierra espontáneamente cualquier tipo de discontinuidad en la membrana. La alteración de esta propiedad es causa de muerte celular y es la base de acción de algunos fármacos antiinfecciosos. Para minimizar las repulsiones entre el agua y los lípidos de la bicapa es necesario el autoensamblaje, donde la bicapa se pliega sobre sí misma formando un compartimento sellado llamado vesícula. De esta propiedad se benefician algunos fármacos para proteger el medicamento de los mecanismos que el organismo tiene para eliminarlo, con lo que se logra una mayor concentración y/o una prolongación de su vida media (8).

Dentro de la membrana plasmática encontramos tres tipos fundamentales de lípidos: glicerofosfolípidos, esfingolípidos y esteroides (colesterol en mamíferos) (Fig. 3).

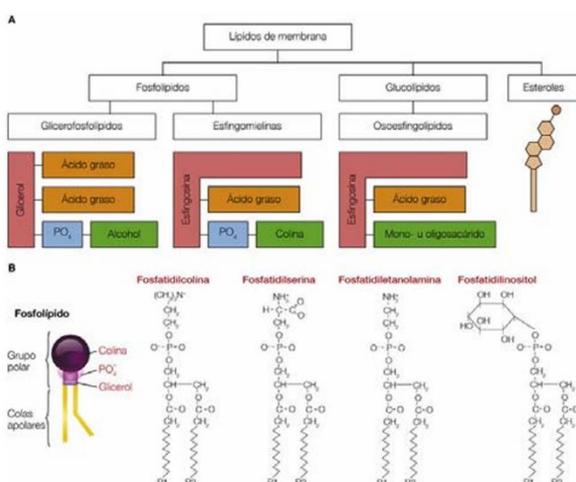


Figura 3: Parte A: Lípidos de membrana: glicerofosfolípidos, esfingolípidos y esteroides. Parte B: Estructura y fórmula de los fosfolípidos más frecuentes de la membrana plasmática (8).

PROTEÍNAS

Las proteínas poseen un grado de solubilidad variable. Esto depende de la naturaleza polar o apolar de las cadenas laterales de sus aminoácidos. La manera en la que se asocian las proteínas a la membrana plasmática dependerá de si sus aminoácidos son compatibles con el entorno hidrófobo o hidrofílico de ésta (8).

Las proteínas de membrana se clasifican en: integrales, periféricas y ancladas a lípidos.

Las proteínas integrales, como su nombre indica, se encuentran íntimamente unidas a la bicapa lipídica y al igual que los lípidos son anfipáticos. En este tipo de proteínas se clasificarían las proteínas transmembranas(8).

Las proteínas periféricas se encuentran débilmente asociadas a la bicapa lipídica, o las proteínas integrales. Se localizan sobre todo en la superficie de la membrana utilizando uniones no covalentes. Suelen ser enzimas o proteínas de anclaje de la membrana al citoesqueleto (8).

Las proteínas ancladas a lípidos se unen mediante enlaces covalentes a los lípidos de la bicapa (8).

GLÚCIDOS

Las membranas también poseen una pequeña fracción de glúcidos adherida a su cara externa, lo que forma el glucocáliz (Fig. 4). Los glúcidos se presentan en forma de oligosacáridos unidos por un enlace covalente a lípidos (glucolípidos) y proteínas (glucoproteínas) de membrana. La función más importante del glucocáliz es el reconocimiento celular, que se simplifica en el reconocimiento y fijación de moléculas libres en el medio extracelular y la adhesión específica entre dos células y de una célula con la matriz. También es importante para proteger a la célula de agresiones químicas y mecánicas (8).

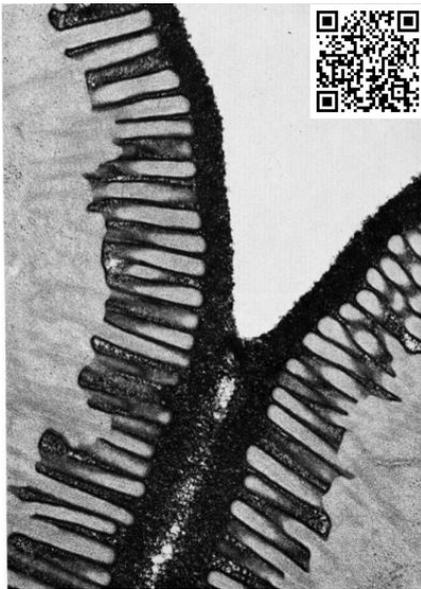


Figura 4: Micrografía electrónica donde se muestra el borde oscuro del glucocáliz del borde en cepillo del epitelio intestinal del gato. Se muestra que el glucocáliz no solo es superficial a las microvellosidades, sino que se extiende a las hendiduras entre ellas (11).

4.1.1 ASIMETRÍA LIPÍDICA

Esta característica de las membranas plasmáticas en las células eucariotas es relevante para su fisiología ya que la manera en la que se distribuyen los lípidos, las proteínas y los glúcidos ayuda a señalar eventos celulares específicos (12).

Antes de que se publicara el modelo de mosaico fluido ya se hablaba sobre la asimetría de la membrana, donde los fosfolípidos que contienen amina y serina se encuentran en la superficie citoplasmática y los fosfolípidos y esfingolípidos que contienen colina se encuentran en la superficie externa de la membrana celular. Bretscher propuso el término flipasa para los transportadores que equilibraban los lípidos sintetizados a través del aparato de Golgi (12). La esfingomielina y los glucoesfingolípidos se sintetizan en la hoja luminal del aparato de Golgi y la fosfatidilcolina y fosfatidil-serina son transportadas desde el retículo endoplasmático por vías vesiculares y por vías no vesiculares (13).

Además, gracias a los glúcidos que se encuentran en la cara externa de la membrana, se forma en todas las células eucariotas una envoltura de residuos de azúcares denominada glucocáliz. De esta manera la membrana mantiene la

característica de asimetría estructural y funcional (8).

4.1.2 PROPIEDADES FÍSICAS Y DINÁMICAS

La **fluidez** de la membrana permite que las moléculas se difundan, roten o se reorienten para adoptar una conformación óptima. Las células regulan la saturación de sus cadenas acil-lipídicas para mantener la fluidez adecuada según su entorno. Una gran proporción de lípidos con cadenas de acilo largas y saturadas, junto con la presencia del colesterol, provocan una mayor rigidez y, por tanto, proporcionan **viscosidad** a las membranas. La viscosidad puede modificarse por la composición lipídica o la presencia de proteínas o estructuras rígidas. Tanto la fluidez como la continuidad de la membrana plasmática son características esenciales para la relocalización rápida de receptores de membrana o moléculas efectoras, así como para facilitar interacciones intermoleculares o la formación de ensamblajes (14).

El colesterol es un componente importante para conferir las características comentadas anteriormente ya que se intercala entre las colas hidrocarbonadas de los fosfolípidos reduciendo su movilidad, lo que confiere rigidez y estabilidad estructural a la membrana plasmática. Además, actúa como un modulador de la fluidez, es decir, proporciona un equilibrio según las condiciones de temperatura del entorno celular (14).

Los distintos movimientos de los lípidos influyen en las propiedades y funciones de las membranas. La rotación de fosfolípidos y difusión lateral permiten que los lípidos se muevan dentro de la misma monocapa y también permiten la formación de balsas lipídicas (agrupaciones de lípidos y proteínas), manteniendo la fluidez de la membrana. La difusión transbicapa o flip-flop mantiene la asimetría de la membrana mediante enzimas como flipasas, flopasas y mezcladoras (“scramblases”). Las flipasas transportan lípidos desde la cara externa a la cara interna de la membrana y, las flopasas, desde la cara interna a la externa; ambas utilizan la energía de la hidrólisis de ATP. Y las mezcladoras facilitan el movimiento bidireccional de los lípidos sin necesidad de ATP (13,15).

La consecuencia a nivel clínico de una mutación en las flipasas del hepatocito conlleva al deterioro del flujo biliar, haciendo que las sales biliares sean citotóxicas y provocando daño en los hepatocitos. Como consecuencia clínica se puede desarrollar colestasis severa. Finalmente, la retención de sales biliares puede culminar en cirrosis (12).

4.2 TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANA

Las células son unidades fundamentales de todos los sistemas vivos y no se comportan como sistemas aislados dado que la membrana constituye una barrera semipermeable que permite el paso selectivo de sustancias necesarias para el metabolismo celular. Existen dos grandes tipos de transporte, por un lado, encontramos el microtransporte que no implica una alteración de la membrana y por otro, encontramos el macrotransporte que implica alteración estructural de la membrana ya que se crean unas vesículas que pueden ser transportadas al interior o al exterior de la célula (8,16).

4.2.1 MICROTRANSPORTE

Las moléculas transportadas se dividen en hidrofóbicas que son liposolubles, por lo que pueden atravesar la bicapa sin ayuda, y las sustancias hidrofílicas que son hidrosolubles y precisan de proteínas transportadoras que forman canales (8,17).

Por otro lado, el microtransporte se divide en dos tipos: difusión pasiva (sin gasto de energía) y transporte activo (requiere gasto de energía).

DIFUSIÓN SIMPLE

Se caracteriza por el efecto hidrofóbico de la membrana. Esto limita la difusión de solutos polares, lo que impulsa al transporte desde un compartimento con alto potencial químico hacia el compartimento de bajo potencial químico sin la necesidad de energía celular (en forma de ATP) ni proteínas específicas (8).

Dentro del transporte pasivo también se incluye la ósmosis, que es el movimiento del agua cuando hay un cambio de concentración de solutos hacia el espacio

intra o extracelular con el fin de igualar concentraciones de líquidos entre ambos espacios (8).

DIFUSIÓN FACILITADA

En la membrana plasmática existe una serie de proteínas integrales que permiten el paso de aquellas sustancias que no lo consiguen por difusión simple. Este transporte se consigue a través de los poros o canales de membrana y los transportadores proteicos o permeasas (8).

Canales de membrana

Los canales forman poros a través de la membrana donde las moléculas de pequeño tamaño y carga apropiada pueden pasar (8,17). Estos canales son capaces de soportar flujos mucho mayores que los portadores (17).

Se describen tres tipos de canales: los iónicos, las acuaporinas y las porinas.

➤ Canales iónicos

Los canales iónicos permiten el paso selectivo de determinados iones. Estos canales están regulados por la unión de moléculas extracelulares o por la activación de cascadas de señalización. Dentro de este tipo de canal se distinguen los canales mecanosensibles que se encuentran en los mecanorreceptores de la piel y en los cilios de las células del oído interno. (Fig. 5). El movimiento de los cilios induce un cambio en el citoesqueleto provocando un efecto de tracción mecánica sobre las compuertas del canal (regula así la apertura o cierre de este) (8).

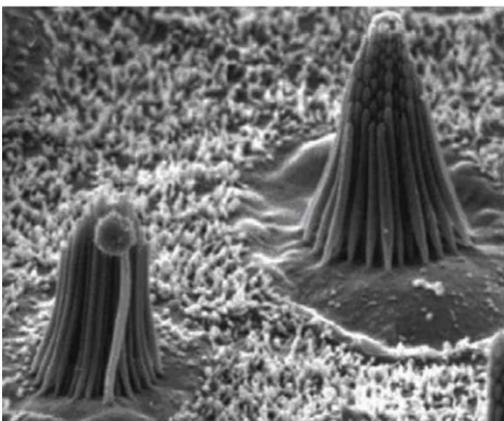


Figura 5: Imagen de microscopio electrónico de barrido de dos haces de cilios del oído medio (8).

➤ Acuaporinas

Las acuaporinas son canales especializados que permiten el transporte de agua por un gradiente osmótico sin dejar pasar protones (Fig. 6). Estos canales se pueden encontrar en tejidos del túbulo renal, de las glándulas secretoras, del epitelio intestinal, en las células gliales del cerebro, etc (8,18).

Dependiendo de donde se sitúen las acuaporinas desempeñan varias funciones. Las AQP 1-4 en el riñón son importantes en el mecanismo de concentración urinaria. En las glándulas exocrinas facilitan la secreción de líquido transepitelial. En el sistema nervioso central (SNC), la AQP4 de los astrocitos está implicada en el equilibrio hídrico y en los procesos neuroexcitatorios. La AQP3 en la piel, contribuye a la hidratación cutánea y a la proliferación epidérmica (8,18).

Las mutaciones en las acuaporinas provocan enfermedades, aunque no son muy comunes (18). Mutaciones en AQP2, que se encuentran en el último tramo de la nefrona, dan lugar a un cuadro de diabetes insípida nefrogénica caracterizada por poliuria o polidipsia sin respuesta a la acción de la hormona antidiurética (ADH). El tratamiento incluye rehidratación y la administración de tiazidas para minimizar la pérdida de agua (8,18). Otra patología relacionada es la neuromielitis óptica (NMO), es producida por la presencia de autoanticuerpos contra las AQP4. El cuadro clínico se caracteriza por la ceguera y la parálisis ya que se ven afectados el nervio óptico y la médula espinal. Las terapias actuales se basan en la inmunosupresión, la depleción de células B y plasmaféresis (18).

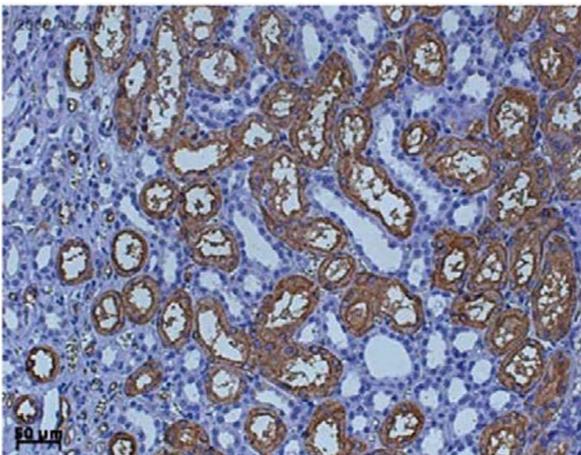


Figura 6: Acuaporinas. Imagen de inmunohistoquímica para localizar AQP1 (en color marrón) en los túbulos contorneados proximales del riñón (8).

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

Encontramos los transportadores proteicos que se denominan **permeasas**. Gracias a su estructura son capaces de enmascarar el soluto polar o hidrófilo y atravesar el interior hidrofóbico de la membrana. Este transporte puede ser impulsado por un gradiente de concentración o por un potencial eléctrico. Aun así, los transportadores no son capaces de mover solutos contra gradiente de concentración (17).

Este tipo de transportes son específicos para cada molécula o grupo de moléculas. Esta especificidad se determina por el encaje entre el soluto y el sitio específico para la proteína transportadora. De esta manera, hay solutos que poseen una misma analogía estructural y compiten entre ellos. También se trata de un transporte bidireccional, que depende del gradiente de concentración a ambos lados de la membrana. Además, las proteínas que llevan a cabo el transporte se saturan cuando llegan a un nivel determinado de concentración (8,17).

Dependiendo de cómo las permeasas transportan los solutos, se encuentran los transportes de tipo uniporte y el transporte de tipo acoplado, que a su vez puede ser simporte o antiporte (8).

TRANSPORTE UNIPORTE

El transporte de tipo uniporte consiste en el transporte de un solo soluto. Un ejemplo sería el transporte pasivo de la glucosa a través de proteínas como GLUT.

En la actualidad se describen catorce tipos de GLUT. Los más relevantes, en este contexto, para describir son aquellos que tienen alta afinidad por la glucosa, en especial GLUT1 y GLUT4.

El transportador de glucosa GLUT1 actúa mediante un cambio conformacional que expone el sitio de unión a ambos lados de la membrana. Desempeña un importante papel en la membrana de los eritrocitos de mamíferos y en el endotelio de los capilares de la barrera hematoencefálica cerebral, ya que GLUT1 regula el paso de entrada de glucosa y es el único vehículo para que

atraviere.

Una mutación que afecte al gen que codifica GLUT1 causa el síndrome de la deficiencia de GLUT1 caracterizado por episodios epilépticos de convulsiones en recién nacidos, retraso mental y retraso en el desarrollo. Esto ocurre debido a la falta de glucosa que necesita el cerebro y la cual no recibe por la mutación. El diagnóstico se confirma mediante la punción lumbar y el análisis de secuencia del gen GLUT1 (8,16).

GLUT 4 se expresa en el músculo esquelético y en los adipocitos. En la diabetes mellitus de tipo 2 la resistencia a insulina impide que GLUT4 llegue a la membrana plasmática, causando hiperglucemias. Este tipo de diabetes se asocia a la obesidad y al sedentarismo, pero puede revertirse con una dieta hipocalórica, la pérdida de peso y el aumento de ejercicio, el cual aumenta la expresión de GLUT4 (8).

TRANSPORTE ACTIVO

El transporte activo es un tipo de transporte dependiente de una fuente de energía, como puede ser el ATP. La energía liberada en la hidrólisis del ATP sirve para bombear solutos a través de la membrana en contra de gradiente en un solo sentido (unidireccional).

Este transporte se puede clasificar en directo, aquel que consigue la energía a partir de la hidrólisis de ATP, o indirecto, aquel asociado a la disipación de un gradiente iónico (8).

Un ejemplo importante dentro del transporte activo directo es la bomba sodio/potasio. Es el mecanismo principal de transporte a través de membrana del tejido cardíaco ya que mantiene la electrofisiología de las células cardíacas. Se movilizan simultáneamente tres iones de sodio desde el citoplasma hasta el exterior de la célula y dos iones de potasio desde el exterior hacia el citoplasma, acoplados a la hidrólisis de ATP. El deterioro de la actividad de esta bomba da lugar a una serie de patologías, como la fibrilación auricular, la isquemia, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión, el hipo/hipertiroidismo y la diabetes (19).

CANALES DE LAS UNIONES DE TIPO GAP:

Son proteínas transmembrana implicadas en la comunicación intercelular y en el transporte (Fig. 7 y 8). Las conexinas son una familia prevalente de proteínas que forman las uniones gap o comunicantes (8).

Las células del músculo cardíaco (cardiomiocitos) se comunican entre sí mediante uniones gap, de esta manera pueden coordinar los latidos del corazón. Estas uniones también constituyen la unidad funcional de las sinapsis eléctrica precisando un rápido acoplamiento celular de tipo metabólico y eléctrico (8).

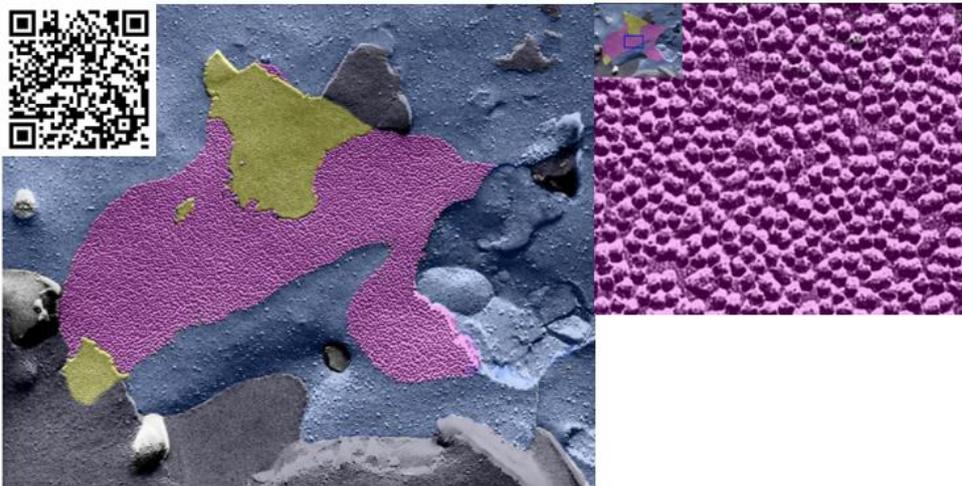


Figura 7: Fractura por congelación de la membrana plasmática de las células adyacentes. En esta imagen se visualiza de color rosa las uniones gap (*mácula adherens*) (9).



Figura 8: Esta imagen se obtiene por microscopía electrónica de transmisión utilizando el método de criofractura. Se trata de uniones en hendidura (uniones gap) de una célula de la granulosa de un folículo ovárico de rata (20).

4.2.2 MACROTRANSPORTE

Todos los procesos que estén clasificados dentro del macrotransporte implican una deformación de la membrana y por ello pueden ser visualizados mediante microscopía electrónica. La exocitosis y endocitosis de las vesículas son eventos biológicos fundamentales (21). La endocitosis consiste en el transporte del material extracelular al interior de la célula e implica una pérdida de la membrana, la cual será compensada mediante la exocitosis. En este último proceso, se crean vesículas en el interior de la célula y se fusionan con la membrana para así transportar el contenido del interior celular al exterior. Estos mecanismos de transporte demandan un elevado consumo de ATP y la participación de proteínas especializadas (8).

ENDOCITOSIS

A partir de la bicapa lipídica de la membrana plasmática se internalizan vesículas que ayudan a captar macromoléculas, partículas grandes e incluso otras células (22). También este proceso ayuda a realizar la recuperación de la membrana después de la exocitosis (21). Este tipo de transporte es importante en la regulación y en la expansión continua de procesos como la mitosis, la presentación de antígenos y la migración celular (22).

Dependiendo del tamaño de las vesículas se distinguen dos tipos de endocitosis. Por un lado, se encuentra la pinocitosis, que consiste en la ingestión de líquido extracelular con pequeños solutos. Y, por otro lado, se encuentra la fagocitosis, donde se ingieren microorganismos o restos celulares en vesículas de mayor tamaño (8).

➤ Pinocitosis

La pinocitosis se clasifica en otros tres tipos de transporte. En primer lugar, la pinocitosis mediada por clatrina (Fig. 9). En distintos puntos de la membrana se encuentran proteínas adaptadoras y accesorias que coordinan la nucleación de la clatrina. Dicha nucleación promueve la polimerización de clatrina y ayuda a estabilizar la deformación de la membrana. La polimerización de la clatrina hace que haya una constricción del cuello vesicular y de esta manera la vesícula es

liberada (8,22).

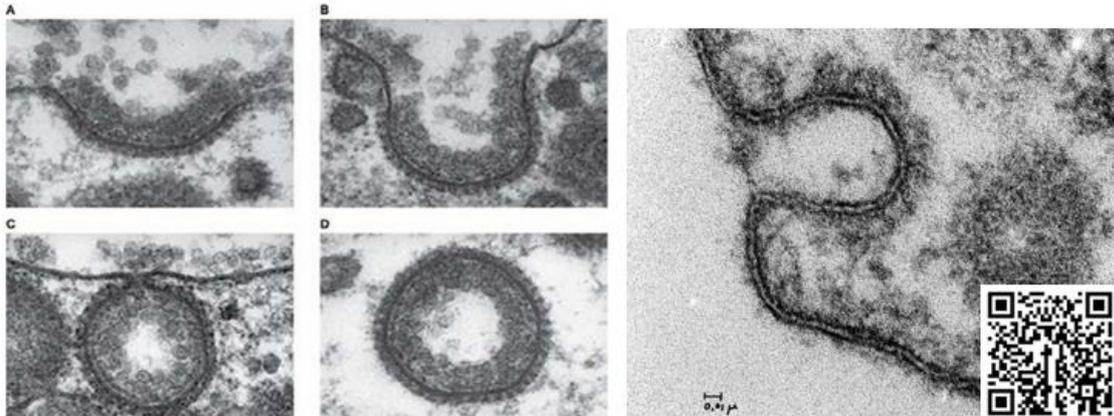


Figura 9: En estas imágenes de microscopía electrónica de transmisión se muestra el proceso de formación de vesículas recubiertas por clatrina (8).

En segundo lugar, se encuentra la pinocitosis mediada por caveolas (Fig. 10), que son aquellas invaginaciones de la membrana enriquecidas en colesterol y esfingolípidos muy comunes en las células epiteliales, adipocitos y células musculares lisas y estriadas (8). Las caveolas son formadas por complejos proteicos llamados caveolinas; estas son formadas en el retículo endoplasmático rugoso (8,22). Gracias a la proteína dinamina, la caveola es estrangulada y es separa completamente de la membrana (8).

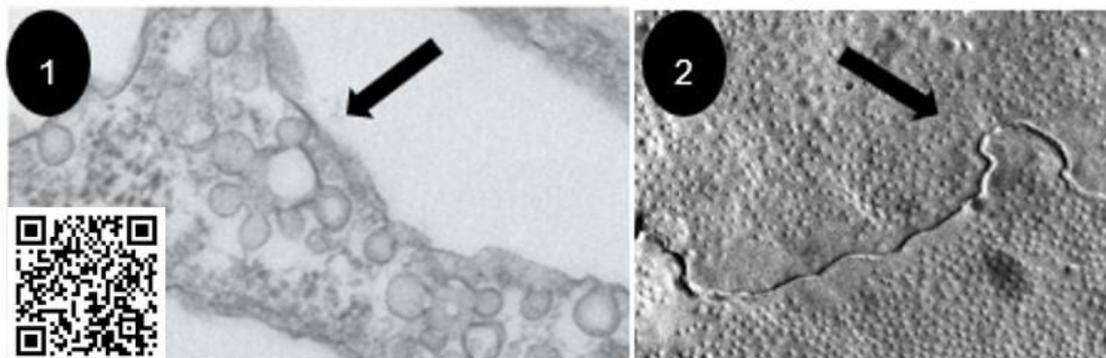


Figura 10: Imagen 1: microscopía electrónica donde se muestra el esquema de formación de caveolas a través de membrana plasmática (8). Imagen 2: Micrografía electrónica de transmisión donde se muestra una caveola del endotelio de un capilar miocárdico ventricular de rata (23).

Y por último se encuentra la macropinocitosis. Este transporte tiene lugar en regiones de membrana plasmática con alta actividad dinámica, donde se producen movimientos y deformidades constantes (Fig. 11). Es un proceso

dependiente de colesterol, ya que contribuye a la organización y flexibilidad de la membrana y permite la formación de vesículas. Este proceso se basa en la endocitosis de fluidos en grandes vesículas formando evaginaciones en la membrana (8).

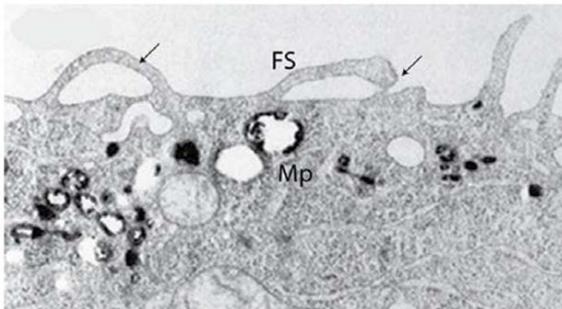


Figura 11: Micrografía electrónica que muestra la formación de macropinosomas en la superficie de la célula (8).

➤ Fagocitosis

La fagocitosis es un tipo de endocitosis especializada que solo lo pueden llevar a cabo algunas células (Fig. 12). En el caso de los mamíferos las células que se encargan de la fagocitosis son los macrófagos, las células dendríticas y los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. Este proceso defiende al organismo de contraer infecciones, de manera que se ingieren y se elimina microorganismo patógenos. Un ejemplo básico son los macrófagos que encontramos en el bazo que se encargan de eliminar los eritrocitos envejecidos (8).

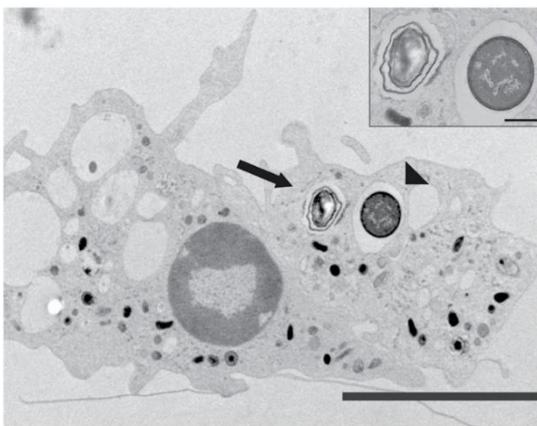


Figura 12: Imagen de microscopía electrónica de transmisión en la que se muestra el proceso de fagocitosis a través de una bacteria por un neutrófilo (8).

EXOCITOSIS

La exocitosis es un proceso donde las vesículas se fusionan con la membrana plasmática liberando así su contenido al medio extracelular. Tiene influencia en varios procesos dentro de nuestro organismo, como en la transmisión sináptica donde se secretan neurotransmisores (Fig. 14); en la secreción de hormonas como la vasopresina y la oxitocina; en la liberación de insulina por parte de las células pancreáticas; en la secreción de catecolaminas, etc (21).

Existen tres modos de exocitosis que permiten regular la cantidad de contenido vesicular liberado y, a su vez, controlar la plasticidad y la intensidad del proceso de exocitosis. El primero es la fusión de colapso completo, que consiste en la apertura de un poro tras la fusión de la vesícula con la membrana plasmática, lo que lleva al colapso total de la vesícula (Fig. 13, a). En segundo lugar, se encuentra el modo Kiss-and-run, en el cual la vesícula no se fusiona completamente con la membrana pero, aun así, el poro de fusión se abre para liberar contenido y luego se cierra para que la vesícula no colapse (se permite la reutilización de la vesícula), (Fig. 13, b). Y, por último, la exocitosis compuesta, que implica la fusión de una vesícula preformada, ya sea por la unión entre vesícula-vesícula o por la incorporación de nuevas vesículas a una vesícula que ya se ha incorporado a la membrana, pero aún no ha colapsado (Fig. 13, c) (21).

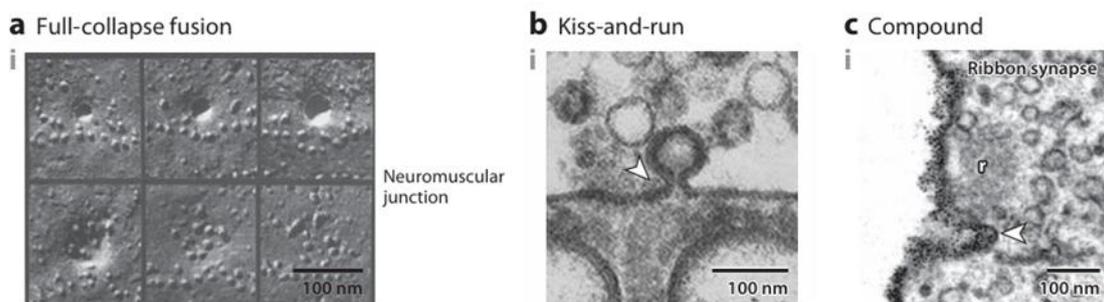


Figura 13: Imagen a, muestra las vesículas que se colapsan y desaparecen progresivamente en la membrana, lo que indica una fusión completa. En la imagen b, la flecha indica el estrecho contacto entre la vesícula y la membrana sin un colapso total (Kiss-and-run). En la imagen c, la flecha indica un punto donde varias vesículas parecen estar fusionadas, y luego se unen a la membrana (fusión compuesta) (21) .

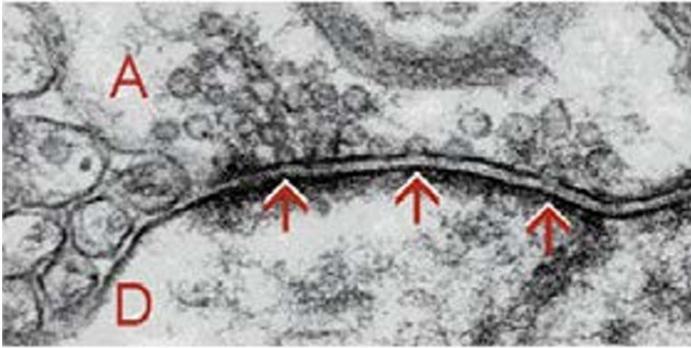


Figura 14: Se muestra una imagen obtenida por microscopía electrónica de transmisión. Esta imagen representa la sinapsis axodendrítica. Se aprecian varias vesículas del neurotransmisor que se fusionan con la membrana presináptica para liberar su contenido en la hendidura sináptica (indicado en las flechas). A: axón; D: dendrita (8).

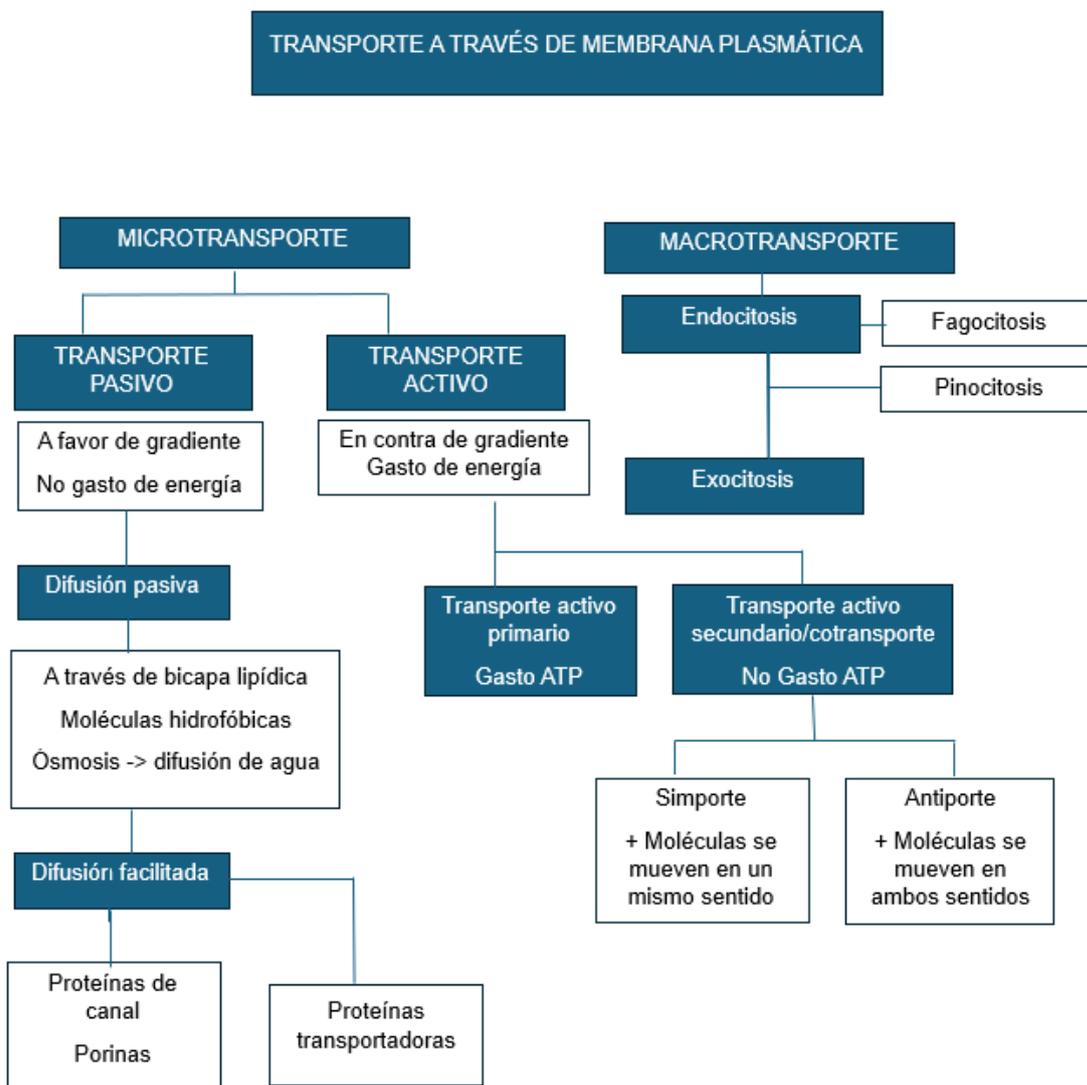


Figura 15: Imagen que muestra un esquema sobre el resumen de transporte a través de membrana.

5. RENOVACIÓN DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

La integridad de la membrana plasmática está vinculada con la salud general de los tejidos y la progresión de diversas patologías humanas. Para mantener el control sobre esto, las células llevan a cabo la reparación de la membrana con diferentes procesos. Los mecanismos de reparación de membrana incluyen mecanismos de fusión de membranas y estrategias de reemplazo (mediada por exocitosis), eliminación de membranas dañadas (por endocitosis) y la remodelación de las membranas impulsada por proteínas (24,25).

- En la reparación mediada por exocitosis los lisosomas se fusionan con la membrana plasmática cerca o justo donde ocurre el daño.
- La endocitosis por clatrina y caveolina pueden revertir las regiones dañadas en la membrana plasmática.
- También hay diversas proteínas reparadoras (anexinas, MG53, disferlina) que se unen al sitio de lesión y remodelan el citoesqueleto. Además, disminuyen la tensión lipídica y forman redes que limitan la expansión de la herida.

Una de las señales para detectar un daño en la membrana plasmática es el aumento de calcio tras una lesión que activa respuestas rápidas para evitar la muerte celular. La magnitud de esta entrada de calcio depende del tamaño de la lesión y determina qué proteínas reparadoras son reclutadas. Además del calcio, cambios en el estado redox también pueden activar la reparación (24,25).

La reparación de la membrana empieza con la reseñalización inicial que ocurre en segundos, pero no completa el proceso. Después se encuentra la remodelación celular donde se restaura la composición lipídica, proteica y estructural. En esta fase participan varios procesos como la endocitosis, exocitosis y fagocitosis (24).

El modelo más estudiado es el de las fibras musculares esqueléticas ya que su forma alargada y contracción constante hace que sean más propensas a lesiones. Debido a las mutaciones en genes como el de la distrofina, titina,

disferlina o sarcoglicanos surgen enfermedades hereditarias como la distrofia muscular. Esta enfermedad compromete a la integridad estructural y a la capacidad de reparación de la membrana. La reparación mediada por parche o por cápsula proteica y la remodelación local del citoesqueleto son mecanismos principales de reparación de la membrana que utilizan las células musculares esqueléticas. La reparación mediada por parche consiste en la exocitosis de estructuras membranosas intracelulares (como los lisosomas) que forman un parche sobre la lesión de la membrana plasmática. En la reparación mediada por cápsula se forma una estructura proteica (actina y anexinas) sobre la lesión (24).

Los cardiomiocitos sufren lesiones de membrana plasmática de forma frecuente incluso en condiciones normales. Estas lesiones aumentan la permeabilidad de la membrana y por ello se liberan proteínas cardíacas al torrente sanguíneo. El ventrículo izquierdo es más susceptible a daños estructurales como la hipertrofia, la disfunción o la fibrosis. En el infarto agudo de miocardio el daño ocurre por isquemia, generando estrés oxidativo, peroxidación lipídica, inflamación y necrosis. Los mecanismos de reparación restauran la homeostasis iónica y detienen las señales de muerte celular. Se cree que la reparación es mediada por parche (24).

Las neuronas corticales presentan lesiones en la membrana incluso en condiciones basales. Debido a la falta de capacidad regenerativa las neuronas, son más susceptibles a las lesiones en las membranas, además de ser incapaces de repararlas. Las lesiones traumáticas cerebrales rompen la integridad de la membrana neuronal y producen una rápida entrada de calcio y una activación de enzimas destructivas. Esto deriva a una desconexión axonal y pérdida de homeostasis. Los mecanismos de reparación en esta ocasión son poco conocidos, pero se ha demostrado que proteínas como la anexina y la disferlina podrían participar en la reparación de membrana plasmática(24).

6. ESPECIALIZACIONES DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

La membrana plasmática posee diferentes especializaciones. En primer lugar, distinguimos aquellas que se encuentran en la superficie celular y que no están en contacto con otras células, como pueden ser las microvellosidades, los cilios y los flagelos. En segundo lugar, encontramos las uniones célula-célula o uniones célula-matriz extracelular que incluyen las interdigitaciones, los pliegues basales y aquellas estructuras de unión. Las estructuras de unión se clasifican en uniones de anclaje, uniones ocluyentes y uniones comunicantes (8).

6.1 COMPLEJOS DE UNIÓN

Las uniones célula-célula o célula-matriz extracelular se consiguen a través de las moléculas de adhesión celular. Las moléculas son constituidas principalmente por proteínas transmembrana que están ubicadas en sitios específicos de la membrana plasmática (Fig. 16). Las principales proteínas transmembranas que participan en la adhesión son: las cadheinas, las integrinas, las selectinas y moléculas de adhesión celular de la superfamilia de las inmunoglobulinas (8).

Las células están conectadas por múltiples complejos de unión, donde se incluyen: uniones estrechas/ocluyentes, uniones adherentes/de anclaje, uniones gap y desmosomas, dependiendo del tipo celular del que estén formando parte. Las uniones ocluyentes o estrechas mantienen unidas las células y forman un sellado intercelular mediante la fusión de membranas celulares adyacentes. Y las uniones de anclaje o adherentes proporcionan propiedades adhesivas y mecánicas (Fig. 17) (26,27). Los dos tipos de uniones desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de tejidos, en la permeabilidad vascular, en la formación de barreras celulares, en la migración y diferenciación celular (26).

Las uniones estrechas se disponen en la zona apical de la célula y las uniones adherentes se encuentran debajo de las estrechas (26,27). Mientras que las uniones gap y los desmosomas están más dispersas por las zonas laterales de la membrana plasmática (27).

Las uniones estrechas son complejos multiproteicos que se encuentran en las regiones donde las membranas de dos células se unen sin dejar espacio entre membranas. Evitan que se mezclen los lípidos de membrana apical y basolateral, y regula el paso de moléculas de iones entre las células (27) .

En las uniones adherentes se encuentran dos tipos de subcomplejos que ayudan a la estabilidad de las uniones. Por un lado, están las nectinas que forman la primera unión de la célula a otra célula, y por otro lado, la cadherina que media la fuerte adhesión célula-célula (27).

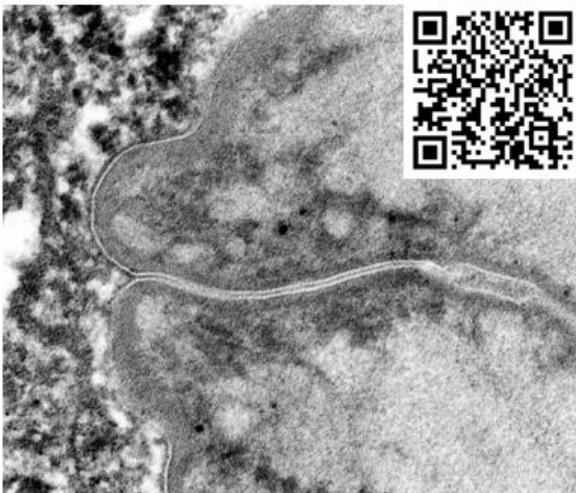


Figura 16: Micrografía electrónica donde se muestra el complejo de uniones estrechas entre dos células epiteliales de rana (28).

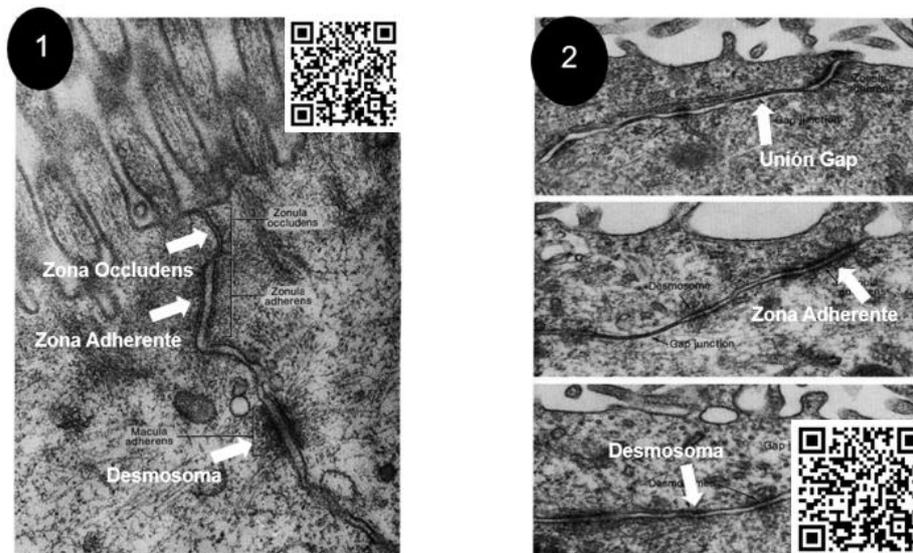


Figura 17: Imagen 1: esta imagen ha sido obtenida por micrografía electrónica y muestra el complejo de unión entre las células epiteliales intestinales de una rata. Se observa la **zónula occludens** (unión estrecha) que está en la zona más apical, la **zónula adherente** en el medio y el **desmosoma** (macula adherente)(29). Imagen 2: imagen obtenida por microscopía electrónica de transmisión donde se muestra el complejo de unión entre células del epitelio endimario de cerebro de rata (30).

6.2 MICROVELLOSIDADES

Las microvellosidades son proyecciones digitiformes (en forma de dedo) de la superficie apical de las células epiteliales (Fig. 18). Sirven para aumentar la superficie de absorción (8,31). Son estabilizadas por filamentos de actina, unidos entre sí por villina y fimbrina, y fijados a la membrana celular por medio de miosina y calmodulina. De esta manera soportan las fuerzas físicas a las que son sometidas (8,31).

Las microvellosidades pueden encontrarse en células epiteliales, en epitelios del intestino, en el túbulo contorneado proximal y en los plexos coroideos (8).

En la membrana de las microvellosidades hay cantidades de glucoproteínas transportadoras y numerosas enzimas que son responsables de los pasos finales de la digestión de proteínas y de azúcares. Cuando las enzimas se encuentran alteradas se pueden crear problemas por exceso de absorción como la intolerancia a la lactosa o por defecto de absorción como la hemocromatosis (acumulación excesiva de hierro) (8).

Las personas que son intolerantes a la lactosa sufren de un déficit de lactasas que se encuentran en las microvellosidades de los enterocitos. Esta enzima se encarga de separar la lactosa en glucosa y galactosa, por lo tanto, cuando hay un defecto de esta, la lactosa no se digiere y produce un cuadro diarreico (8).

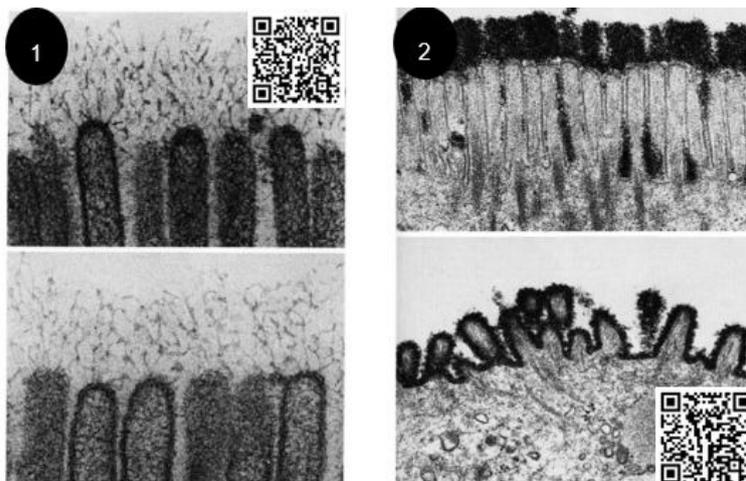


Figura 18: Las dos imágenes son obtenidas por micrografía electrónica. En la imagen 1, se muestra las microvellosidades del intestino de murciélago y se pueden observar filamentos que se irradian para formar una red continua (32). En la imagen 2, se observa el glucocáliz que está compuesto por polisacáridos ácidos de carga negativa. La imagen se obtiene del borde epitelial de la superficie celular externa del tejido intestinal (superior) y estomacal (inferior) (33).

7. CONCLUSIONES

A través de la recopilación de imágenes, se ofrece un enfoque didáctico que permite a los alumnos identificar no solo la estructura de la membrana plasmática, sino también su función y su relación con algunos de los procesos patológicos que podemos sufrir los seres humanos.

Este atlas de imágenes es un recurso educativo que refuerza el aprendizaje teórico en la parte de biología celular. Gracias a este trabajo, podrán alcanzar aquellas competencias propuestas en la asignatura de Biología, como la capacidad de describir y analizar imágenes recopiladas de un microscopio o la capacidad de interrelacionar procesos biológicos.

Para acceder al trabajo se podrá consultar en la plataforma de la universidad de Valladolid, Uva Doc. Además, será difundido por aquellos profesores que impartan la asignatura de Biología en el primer curso del Grado en Enfermería, e incluso llegando a ser difundidos a otros alumnos de otras titulaciones que tengan interés en reforzar el contenido de la membrana plasmática.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Romero N. Reseña histórica de la citopatología y los orígenes del Papanicolaou. *An Fac Med (Lima Peru : 1990)* [Internet]. 2014;62(4):342. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v62i4.4208>
2. Centro de Desarrollo de las Ciencias Sociales y Humanísticas en Salud 355 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Historia del microscopio y su repercusión en la Microbiología. *Humanidades Médicas*. 2015;15(2):355–72
3. Joglar C, Quintanilla M, Ravanal E, Brunstein J. El desarrollo histórico del modelo científico de membrana plasmática: perspectivas didácticas. In: VIII Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências – ENPEC; I Encuentro Iberoamericano de Investigación en Didáctica de las Ciencias – IEPEC; 2011 Dec 5–9; Campinas, Brasil. Campinas: ABRAPEC; 2011. Comunicación oral individual. Investigación teórica.
4. Wong WW. The cell image library [Internet]. Cellimagelibrary.org. [citado el 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.cellimagelibrary.org/home>
5. Franken LE, Grünewald K, Boekema EJ, Stuart MCA. A technical introduction to transmission electron microscopy for soft-matter: Imaging, possibilities, choices, and technical developments. *Small* [Internet]. 2020;16(14):e1906198. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/smll.201906198>
6. Tizro P, Choi C, Khanlou N. Sample preparation for transmission electron microscopy. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2019;1897:417–24. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5_33
7. Giuseppina Raviola (2011) CIL:10900, unidentified monkey, epithelial cell. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL10900>
8. Calvo A. *Biología celular biomédica*. 1.^a ed. Barcelona: Elsevier España; 2015.
9. Sorenson RL BT. University of Minnesota. 2005. *Histology Guide* [Internet].
10. Kusumi A, Fujiwara TK, Chadda R, Xie M, Tsunoyama TA, Kalay Z, et al.

Dynamic organizing principles of the plasma membrane that regulate signal transduction: commemorating the fortieth anniversary of Singer and Nicolson's fluid-mosaic model. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 2012;28(1):215–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100809-151736>

11. Susumu Ito (2011) CIL:10932, *Felis catus*, epithelial cell, enterocyte. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL10932>
12. Delgado Coello BA. La asimetría de la membrana plasmática y su relevancia para la célula. *Rev Educ Bioquím.* 2016;35(4):97-101
13. Kobayashi T, Menon AK. Transbilayer lipid asymmetry. *Curr Biol* [Internet]. 2018;28(8):R386–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.007>
14. de la Serna JB, Schütz GJ, Eggeling C, Cebecauer M. There is no simple model of the plasma membrane organization. Vol. 4, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A.; 2016
15. Nicolson GL. The Fluid-Mosaic Model of Membrane Structure: still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2014;1838(6):1451–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2013.10.019>
16. Berлага A, Kolomeisky AB. Theoretical study of active secondary transport: Unexpected differences in molecular mechanisms for antiporters and symporters. *J Chem Phys* [Internet]. 2022;156(8):085102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1063/5.0082589>
17. Yeagle PL. Membrane Transport. En: *The Membranes of Cells*. Elsevier; 2016. p. 335–78.
18. Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med.* 2012;63:303-16. doi:10.1146/annurev-med-043010-193843
19. Bueno-Orovio A, Sánchez C, Pueyo E, Rodríguez B. Na/K pump regulation

- of cardiac repolarization: insights from a systems biology approach. *Pflugers Arch* [Internet]. 2014;466(2):183–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-013-1293-1>
20. Don W. Fawcett (2011) CIL:11230, *Rattus*, granulosa cell. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL11230>
21. Wu L-G, Hamid E, Shin W, Chiang H-C. Exocytosis and endocytosis: modes, functions, and coupling mechanisms. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2014;76:301–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170305>
22. Doherty GJ, McMahon HT. Mechanisms of endocytosis. *Annu Rev Biochem* [Internet]. 2009;78(1):857–902. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.081307.110540>
23. George E. Palade (2011) CIL:37135, *Rattus*, endothelial cell. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL37135>
24. Dias C, Nylandsted J. Plasma membrane integrity in health and disease: significance and therapeutic potential. *Cell Discov* [Internet]. 2021;7(1):4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-00233-2>
25. Blazek AD, Paleo BJ, Weisleder N. Plasma membrane repair: A central process for maintaining cellular homeostasis. *Physiology (Bethesda)* [Internet]. 2015;30(6):438–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00019.2015>
26. Adil MS, Narayanan SP, Somanath PR. Cell-cell junctions: structure and regulation in physiology and pathology. *Tissue Barriers* [Internet]. 2021;9(1):1848212. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/21688370.2020.1848212>
27. Campbell HK, Maiers JL, DeMali KA. Interplay between tight junctions & adherens junctions. *Exp Cell Res*. 2017 Sep 1;358(1):39-44. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.061. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28372972; PMCID: PMC5544570.

28. Marilyn G. Farquhar, George E. Palade (2012) CIL:37174, Bufo marinus, epithelial cell. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL37174>
29. Marilyn G. Farquhar, George E. Palade (2011) CIL:11180, Rattus, epithelial cell. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL11180>
30. Enrico Mugnaini (2011) CIL:11199, Rattus, ependymal cell, epithelial cell. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL11199>
31. Sauvanet C, Wayt J, Pelaseyed T, Bretscher A. Structure, regulation, and functional diversity of microvilli on the apical domain of epithelial cells. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 2015;31(1):593–621. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100814-125234>
32. Don W. Fawcett, Susumu Ito (2011) CIL:10931, Myotis, epithelial cell, enterocyte. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL10931>
33. Susumu Ito (2011) CIL:10937, epithelial cell, enterocyte. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL10937>