

AS MOLÉCULAS DA MEMBRANA CELULAR

Mark S. Bretscher
Scientific American

As moléculas da membrana celular formam, espontaneamente, um líquido bidimensional que controla o que entra e o que sai da célula. Algumas células internalizam e então reciclam uma área de membrana equivalente a toda a sua superfície em menos de uma hora.

A organização da atividade química em todas as células dos organismos superiores depende em grande parte da compartimentalização criada por suas membranas biológicas. As unidades básicas das membranas são uma classe de moléculas chamadas de lipídeos, que devido as suas interações entre si, em um meio aquoso, formam um compartimento fechado e flexível. Embebidas na matriz lipídica estão diferentes tipos de proteínas, que dão a cada tipo de membrana sua identidade e exercem suas funções específicas. A função primária de todas as membranas é de separar o que está dentro do compartimento da membrana, do meio do lado de fora. Dentro da célula, por exemplo, membranas servem para isolar as reações químicas que ocorrem dentro de cada organela intracelular. A célula por sua vez é encapsulada por sua própria membrana celular: a membrana plasmática. A membrana plasmática é a membrana mais bem estudada, e a maior parte desta discussão será dedicada a ela.

Evidentemente, se nutrientes devem entrar na célula ou se restos de materiais devem deixá-la, os materiais devem de alguma forma atravessar a barreira criada pela matriz lipídica da membrana plasmática. Este tráfego é geralmente feito por proteínas globulares que atravessam a membrana plasmática e catalisam a transferência de nutrientes específicos e restos moleculares. Algumas das moléculas de nutrientes requeridas pelas células de eucariotos são muito grandes para serem transportadas dessa forma através da membrana. Para tal, certas moléculas de receptores protéicos, ancorados pela sua cauda na membrana plasmática, se ligam a estes nutrientes do meio extracelular. Num processo chamado endocitose, invaginações se formam na membrana englobando vários receptores com nutrientes ligados a eles, que neste estágio são chamados de ligantes. As invaginações se fecham e se soltam da membrana plasmática para dentro da célula, formando vesículas no citoplasma, ou fluido interno da célula. Ao mesmo tempo as outras vesículas do interior da célula se fundem com a membrana plasmática e expelem seus conteúdos no meio extracelular. Estas invaginações e fusões promovem uma circulação de membrana da superfície da célula ao interior e de volta a membrana. Uma área de membrana equivalente a área de toda a superfície da célula, participa deste ciclo a cada 50 minutos.

O estudo da membrana plasmática tem se concentrado nos últimos anos nos mecanismos que governam esta circulação de membrana plasmática e nos vários aspectos. Apesar de ter sido aceito por algum tempo que a função primária do ciclo endocítico era a de trazer nutrientes para dentro da célula, agora está se tornando cada vez mais claro que ele também pode ter outras funções para a célula (por ex. a célula pode usar o ciclo endocítico para se mover num substrato).

Outro ponto importante é entender como cada tipo de membrana, incluindo a membrana plasmática, ganha seu conjunto único de proteínas, que determinam tanto a sua

identidade como as suas funções. O problema de identidade de membrana é complicado pela contínua troca de membrana que acontece entre as várias organelas celulares, por exemplo durante o ciclo de endocitose. Como é mantida, com tanta mistura de membranas, a integridade de cada conjunto de proteína de membrana?

O esqueleto básico de todas as membranas é uma dupla camada de moléculas de lipídeos, um arranjo originalmente proposto por E. Gorter e F. Grendel da Universidade de Leiden, em 1925. Existe uma variedade de moléculas de lipídeos, todos possuindo uma propriedade crítica: um lado da molécula é solúvel em água e é quimicamente descrito como hidrofílico; o outro lado é um hidrocarbono, que é portanto oleaginoso insolúvel em água e quimicamente descrito como hidrofóbico.

O mais comum dos lipídeos de membrana pertence a classe chamada de fosfolipídeos. Eles têm uma cabeça com um grupo hidrofílico composto de um fosfato ligado a um resíduo que pode ser colina, etanolamina, serina ou inositol. A cabeça é ligada a duas caudas hidrofóbicas, cada uma sendo uma cadeia de ácido graxo. O fosfolipídeo mais abundante e mais estudado é o que possui resíduo de colina, e é chamado de fosfatidilcolina. Como outros fosfolipídeos, ele tem uma propriedade característica: quando introduzido em ambiente aquoso, as suas moléculas se arranjam espontaneamente em uma bicamada. Na bicamada as moléculas das duas camadas se alinham de forma a que seus eixos mais compridos fiquem perpendiculares ao plano da bicamada. As cabeças hidrofílicas ficam voltadas para a água nos dois lados da bicamada, e as caudas hidrofóbicas oleosas ficam sequestradas dentro da bicamada, excluindo água delas. Este arranjo é o estado de mais baixa energia livre destas moléculas em água.

Em 1965 Alec D. Barrgham e seus colaboradores, do Instituto de Fisiologia Animal de Conselho de Pesquisas Agrícolas de Cambridge, mostraram que bicamadas de

fosfolipídeos em água formam vesículas esféricas fechadas, tendo dois compartimentos separados: o fluido de dentro da vesícula e o fluido de fora. Estas vesículas se formam porque se uma ponta da bicamada ficar exposta, algumas das regiões hidrofóbicas das moléculas de fosfolipídeos ficarão em contato com a água; isto seria energeticamente desfavorável. Esta propriedade dos lipídeos é que os torna espontaneamente um envelope fechado com uma considerável resistência mecânica.

Duas características gerais das bicamadas são importantes na formação da membrana biológica. Primeira: porque eles têm um interior com hidrocarbonos, eles são essencialmente impermeáveis a maioria das moléculas biológicas, como aminoácidos, açúcares, proteínas, ácidos nucleicos e íons. Todas essas moléculas e íons são altamente solúveis em água e insolúveis em solventes de hidrocarbonos. Esta característica permite a bicamada funcionar como uma barreira. Segunda: uma bicamada formada por fosfolipídeos que naturalmente existem é um líquido. Existe um duplo sentido no qual a bicamada exhibe os movimentos aleatórios característicos da fase líquida. As caudas de hidrocarbonos das moléculas de fosfolipídeos se dobram, e portanto a bicamada é maleável e flexível (com a viscosidade de azeite de oliva ao invés de graxa de parafina). Além disso as moléculas podem difundir para os lados livremente dentro da sua monocamada, e então dois fosfolipídeos vizinhos na mesma monocamada podem trocar de lugar com o outro uma vez a cada microsegundo. Entretanto as moléculas de fosfolipídeos em monocamadas opostas, quase nunca trocam de lugar uma com a outra (esta troca é feita, em média, somente cerca de uma vez ao ano). Cada monocamada é um líquido bidimensional. Fisiologicamente, a natureza líquida das bicamadas é bastante importante. Se a bicamada fosse uma estrutura rígida, por exemplo, as células nervosas do pescoço iriam se quebrar cada vez que se mexesse a cabeça. Em uma membrana natural se esperaria encontrar os vários tipos de

fosfolipídeos distribuídos aleatoriamente nos dois lados da bicamada; mas em 1972 descobriu-se que a distribuição é muito mais ordenada. Na membrana plasmática das hemácias descobriu-se que a monocamada externa inclui somente fosfatidilcolina e sua parente esfingomiéline, dois fosfolipídeos que contêm colina. Em contraste, a monocamada interna possui fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina. Se acredita que fosfatidilinositol também se localiza na camada citoplasmática da membrana.

Além dos fosfolipídeos, outros, dois tipos de lipídeos se encontram nas membranas das células animais: glicolipídeos e colesterol. A molécula de glicolipídeo tem uma cauda hidrofóbica similar a da esfingomiéline. Como o próprio prefixo explica (glico vem da palavra grega que significa doce), o final hidrofílico do glicolipídeo é composto de uma variedade de açúcares simples ligados, formando uma estrutura linear ou com ramificações, chamada de oligossacarídeo. Glicolipídeos são apenas uma pequena fração dos lipídeos na membrana, e eles ficam confinados na camada externa.

Colesterol, por outro lado, é (junto com os fosfolipídeos) um lipídeo de membrana importante. Ele é uma molécula grande, em forma de disco, com quatro anéis de carbono fundidos, que dão a molécula sua estrutura rígida. Um lado do colesterol é hidrofílico, mas o resto é hidrofóbico e fica embebido na parte hidrofóbica da membrana plasmática. O número de moléculas de fosfolipídeos e de colesterol é aproximadamente o mesmo na membrana plasmática de células eucarióticas. A adição de colesterol a matriz de fosfolipídeos faz a membrana ficar menos flexível e até mesmo menos permeável.

Várias dúvidas sobre os lipídeos na membrana plasmática ainda não estão esclarecidas. O papel biológico dos glicolipídeos, por exemplo, não é conhecido. Não há também nenhuma explicação convincente para a distribuição de fosfolipídeos nas bicamadas da membrana. Por que as bicamadas de uma célula eucariótica são feitas de uma

variedade de fosfolípídeos ao invés de somente um, como a fosfatidilcolina? Qual é a função da distribuição assimétrica dos fosfolípídeos? Finalmente, a geometria da bicamada apresenta um problema. As duas monocamadas são essencialmente independentes uma da outra, mas é claro que elas cobrem a mesma área. Quais são as forças laterais em cada monocamada? Uma das monocamadas está sob compressão e a outra sob tensão, ou a pressão lateral é a mesma em ambas?

Enquanto os lipídeos formam a matriz da membrana, as proteínas desempenham suas funções específicas. As proteínas de membrana podem ser classificadas em dois tipos, de acordo com a forma que assumam na membrana. A forma de uma é semelhante a um bastão enrolado na forma de um espiral, chamada de alfa-hélice. Nesta estrutura os aminoácidos que compõem a cadeia polipeptídica estão arranjados de tal maneira que a proteína é uma hélice e as cadeias laterais dos aminoácidos projetam-se para fora da hélice. O segundo tipo de proteína da membrana parece ter uma estrutura globular dentro da região hidrofóbica da membrana.

Um dos exemplos mais claros de proteína de membrana com estrutura de alfa-hélice é a glicoforina, a principal glicoproteína da hemácia. Apesar de sua função permanecer desconhecida, sua estrutura é bem conhecida. A maior parte da molécula fica do lado de fora da célula. Esta região extracelular é uma longa sequência de aminoácidos aos quais estão ligadas cadeias de oligossacarídeos.

Em 1971 mostrei que a glicoforina se estende por toda a membrana. Dois anos mais tarde Vicent T. Marchesi, que estava na época no Instituto Nacional de Doenças de Artrite, Metabolismo e Digestivas, sugeriu a geometria deste domínio intramembranas. Ele e seus colaboradores determinaram a sequência de aminoácidos desta proteína e descobriram que a região extracelular estava ligada à um segmento de vinte e seis aminoácidos hidrofóbicos.

Os vinte e seis aminoácidos estavam ligados à uma pequena cauda hidrofílica. A sequência hidrofóbica tem o tamanho certo para se expandir na membrana como uma alfa-hélice, e a cauda hidrofílica fica no citoplasma ancorando a proteína na bicamada.

Muitos outros tipos de proteína de membrana já conhecidas por se fixarem à superfície celular por uma simples alfa-hélice hidrofóbica e por se ancorarem ao citoplasma através de uma cauda hidrofílica. Geralmente elas funcionam como receptores para moléculas extracelulares ou como marcadores altamente específicos (como antígenos de histocompatibilidade H2 do camundongo e HLA de humanos) que permitem ao sistema imune distinguir entre invasores estranhos e as células do próprio organismo. Outras proteínas incluídas nesta classe são os receptores de imunoglobulinas de superfície de linfócitos B e as proteínas de várias membranas de vírus. Já que o funcionamento dessas proteínas depende primariamente dos seus domínios extracelulares, a estrutura intramembranar não precisa ser muito extensa. Talvez a estrutura globular do segundo tipo de proteína de membrana esteja relacionada com funções que requerem uma estrutura substancial dentro do plano da bicamada. Por exemplo, uma das proteínas de membrana mais abundante das hemácias é uma proteína globular de transporte, chamada de canal iônico. Como seu nome indica, ela catalisa a troca passiva de íons carregados negativamente como cloreto e bicarbonato entre o plasma sanguíneo e o citoplasma da célula. Como uma proteína como esta funciona? Um esquema sugere que esta proteína deve se ligar ao íon ou molécula a ser transportada de um lado da membrana, difundir através da membrana e, ser liberada do outro lado. Um outro esquema propõem que a proteína poderia rodar dentro da membrana, trazendo desta forma o sítio de ligação com o substrato ligado a ele, de um lado da membrana ao outro.

Hoje se sabe que nenhuma das duas explicações estão corretas. Em 1971, mostrei que o que é hoje conhecido como canal iônico, se estende pela bicamada e tem uma orientação única e fixa. Hoje se acredita que deva existir uma pequena passagem para íons através da proteína, o que possibilita atravessar a bicamada.

Uma das proteínas globulares de membrana mais conhecidas é a bacteriorodopsina, que se espalha pela membrana da bactéria *Halobacterium halobium*. A halobactéria, ou bactéria que gosta de sal, vive nas camadas salinas da Baía de São Francisco. A bacteriorodopsina na membrana bacteriana é uma bomba de prótons: captura fótons da luz e explora sua energia para bombear prótons através da membrana contra um gradiente de energia. Esse gradiente de prótons gerado pelo bombeamento representa energia potencial que mais tarde servirá para dirigir a síntese de adenosina trifosfato (ATP). A quebra de ATP fornece energia para os caminhos biossintéticos da bactéria.

A estrutura da bacteriorodopsina foi determinada em 1975 por Nigel Unwin e Richard Henderson, que estavam na época no Laboratório de Biologia Molecular do Conselho de Pesquisa Médica em Cambridge. Seus modelos mostram que a cadeia polipeptídica faz sete ziguezagues através da bicamada. Cada segmento transmembrana é uma alfa-hélice e as hélices são empacotadas juntas para formar uma estrutura globular. O fóton é capturado por uma molécula chamada retinal (uma parente da vitamina A), a qual é ligada a uma proteína por uma ligação covalente. O mecanismo por onde a energia do fóton é dirigida para o transporte de prótons ainda não é conhecida.

Em células eucarióticas, é uma regra geral que todas as proteínas de membrana carregam uma cadeia de oligossacarídeos (ou várias cadeias) nos seus domínios extracelulares, como a glicoforina. A função da cadeia de oligossacarídeos é ainda obscura, como no caso dos glicolípídeos. Além disso, todas as proteínas de membrana tanto as

globulares quanto as alfa-hélices são mantidas na bicamada pelas mesmas forças que seguram as moléculas de lipídeos: as cadeias laterais de aminoácidos da proteína em contato com as cadeias hidrofóbicas dos lipídeos são também hidrofóbicas, enquanto as outras partes destas proteínas são hidrofílicas. As partes hidrofílicas são expostas a água em cada lado da bicamada.

Como todas as proteínas de membrana residem na bicamada líquida, elas podem se difundir para os lados como as moléculas de lipídeos. A rapidez com que elas se difundem é determinada pela liquidez da matriz fosfolipídica. Em 1974 Mu-ming Poo e Richard A. Cone, que estavam na Universidade de Harvard, mostraram que a rodopsina se difunde cerca de dez micrômetros em um minuto. Logo parece que a maioria das proteínas de membrana se difunde na mesma taxa. A menos que elas estejam impedidas de fazerem isso, proteínas de membrana na maioria das células eucarióticas podem desta forma difundir-se, em média, de um lado da célula ao outro em poucos minutos.

Os limites de difusão de moléculas através da membrana é provavelmente melhor exemplificado nas células que se juntam para formar uma camada epitelial. Esta camada incluem as células que envolvem o estômago, as células em divisão da pele e as células de órgãos internos como o fígado, os rins e o pâncreas. As camadas epiteliais têm espessura de uma célula somente; geralmente elas são dobradas extensivamente para formar um órgão compacto.

Camadas epiteliais possuem duas superfícies. No estômago, por exemplo, uma superfície (apical) está voltada para o trato digestivo e a outra (basolateral) está voltada para o sangue. Como as células epiteliais do estômago devem transportar materiais úteis (e somente os úteis) do intestino para o sangue, as células que compõem esta camada devem

ficar unidas fortemente, com nenhum espaço entre elas. Estas células são unidas por junções do tipo selante ("tight junctions").

A junção selante pode ser caracterizada como um cinto circular ou uma junta de vedação que fica próximo a membrana plasmática. O cinto não só evita vazamentos (até mesmo de íons), como separa a membrana plasmática em dois domínios: as superfícies apical e baso-lateral. Proteínas de membrana podem circular ao acaso dentro do seu próprio domínio, mas a junção selante evita que elas se movam de um domínio à outro.

A separação entre as duas partes da membrana mantém a assimetria funcional necessária ao transporte de materiais em somente uma direção. Por exemplo, na superfície apical de camadas epiteliais do estômago cada célula carrega proteínas que transportam sódio do estômago para a célula. Na membrana baso-lateral existe um diferente grupo de proteínas que bombeia sódio da célula para o sangue. O resultado líquido é uma transferência extremamente seletiva de íons de sódio através da camada epitelial, que é obtida porque as proteínas específicas necessárias a cada passo desta transferência são concentradas na parte de superfície de membrana onde elas podem exercer suas funções apropriadamente.

Como as junções selantes se formam e como as células epiteliais dividem suas proteínas de membrana em dois domínios? A primeira questão ainda não foi respondida, mas a segunda está começando a gerar resultados a partir da descoberta de Enrique Rodriguez Boulan e David D. Sabatini da Escola de Medicina da Universidade de Nova Iorque em 1978. Eles descobriram que quando uma camada epitelial crescendo em cultura é infectada com o vírus da Influenza, os vírus resultantes por multiplicação emergem somente a partir da superfície apical da camada. Por outro lado, o vírus da estomatite vesicular (VSV), que causa uma doença em bovinos, emergem somente da superfície baso-

lateral. Para deixar a célula hospedeira, o vírus deve montar uma capa protetora, e desta forma, Rodriguez Boulan e Sabatini concluíram que a célula direciona as proteínas da capa do vírus da Influenza para a superfície apical e as proteínas da capa do vírus VSV para a superfície baso-lateral. Os dois vírus constituem um sistema experimental no qual o desenvolvimento da assimetria das células epiteliais pode ser facilmente estudado. As células que constituem uma camada epitelial podem ser também unidas umas às outras por junções do tipo comunicantes ("gap junctions"). A junção comunicante pode ser entendida como dois botões pressionados um contra o outro, com um buraco no meio deles. O buraco permite que células vizinhas se comuniquem e coordenem suas atividades. Moléculas pequenas cujo diâmetro seja menor que vinte ângstrons, podem passar livremente do citoplasma de uma célula pelo canal formado pela junção gap até o citoplasma de uma célula adjacente.

A estrutura das junções comunicantes foi elucidada por Unwin, da Universidade de Stanford, e seus colaboradores. O seu trabalho mostrou que cada junção é composta por doze subunidades protéicas, seis de cada célula. Cada grupo de seis se organiza em um hexágono na membrana plasmática de cada célula; os dois hexágonos se colam um sobre o outro para formar um canal entre as células. O canal pode ser mantido aberto ou fechado, mas exatamente com este controle é alcançado não é sabido. Cinco junções comunicantes geralmente interagem uma com a outra para formar uma unidade, ou um grande grupo de junções, na superfície celular. O tamanho deste agregado e os seus confinamentos as regiões de membrana entre duas células fazem crer que as junções comunicantes são relativamente imóveis dentro da bicamada.

Até agora eu evieti qualquer discussão detalhada das várias membranas, incluindo a membrana plasmática, que são achadas nas células eurióticas. Vale a pena lembrar, no

entanto, que várias organelas intracelulares são definidas por uma membrana limitante e que estas membranas exercem um papel essencial no transporte, comunicação e processamento de substâncias químicas e informação dentro da célula.

Algumas das principais organelas intracelulares participam da manufatura de componentes da membrana. Membranas são montadas no retículo endoplasmático, e oligossacarídeos são adicionados às proteínas de membrana no aparelho de Golgi. Portanto as relações entre várias organelas não são estáticas. Por exemplo, existe uma transferência contínua de membrana do retículo endoplasmático para o aparelho den Golgi e deste para a membrana plasmática. As transferências são quase sempre mediadas por vesículas de fosfolipídeos.

Estes movimentos contínuos de material de membrana, assim como as fusões e dissociações de membranas vesiculares que acompanham o movimento, levantam de novo a questão da integridade da membrana. Como proteínas de membranas específicas, destinadas à ou pertencentes a uma organela específica, evitam mistura e homogeneização durante a transferência? Uma resposta geral e precisa a esta questão ainda não existe, mas não há dúvidas de o que é tranferido não é uma amostra randômica da membrana doadora. Existe um processo de transferência que envolve duas membranas, que está começando a ser entendido. Este processo é a endocitose.

Células animais obtém a maioria das moléculas pequenas que elas precisam para crescer, tanto sintetizando como importando ela do sangue. As moléculas importadas são geralmente transferidas através da membrana plasmática por proteínas de canais ou de bombas específicas. Existem entretanto, alguns nutrientes que por alguma razão ou outra não podem ser absorvidos tão simplesmente.

Por exemplo, tanto o colesterol (que é necessário para a síntese de membranas) como o íon férrico (um átomo de ferro carregado com três cargas positivas, que é necessário para a síntese das grandes e pigmentadas moléculas chamadas citocromos). Circulam no sangue como grandes complexos. Colesterol circula na forma ester colesteril, que compõem o centro hidrofóbico de uma partícula chamada de lipoproteína de baixa densidade (LDL), que tem cerca de 200 ângstrons.

Íons férricos no sangue estão ligados dentro de uma grande proteína carreadora chamada de transferrina. Tanto o LDL como a transferrina são muito grandes para passar através de um pequeno canal ou bomba, e então a célula deve adotar uma estratégia diferente para obter os nutrientes que ela necessita.

A idéia corrente de como estes nutrientes entram na célula começaram a emergir em 1964 com o trabalho de Thomas F. Roth e Keith R. Porter, que estavam então em Harvard. Eles estavam estudando como oócitos em crescimento (célula ovo) do mosquito constroem a clara do oócito. Examinando cortes finos de oócitos no microscópio eletrônico, eles descobriram que o precursor da clara do ovo se liga a membrana plasmática do oócito em sítios onde a membrana é marcada e parece ter uma camada escura de material, no lado voltado para o citoplasma. Estes sítios são chamados de invaginações cobertas ("coated pits"). Nos mesmos cortes finos dos oócitos Roth e Porter também viram vesículas dentro da célula que estavam cheias de precursores da clara do ovo, e que tinham coberturas espessas nas suas superfícies externas. Eles chamaram estas estruturas de vesículas cobertas ("coated vesicles"). As vesículas cobertas aparecem quando as invaginações cobertas ("coated pits") brotam para dentro da célula; elas são intermediárias, dentro do citoplasma do oócito, da transferência do precursor da clara do ovo, vindos de fora da célula para os grandes grânulos de clara armazenados dentro do oócito.

Trabalhos mais recentes de Richard G. W. Anderson, Michael S. Brown e Joseph L. Goldstein, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Texas em Dallas, sobre a captura de LDL, e de muitos outros grupos, incluindo o meu próprio, sobre a captura de transferrina e outras moléculas grandes, já conseguiram agora gerar uma imagem coerente sobre os primeiros estágios da endocitose iniciados por invaginações cobertas. Na superfície externa da maioria das células animais existem receptores proteicos específicos para LDL, para transferrina e para outras moléculas grandes importadas. A medida que os receptores difundem na superfície da célula, eles podem ligar-se a LDL ou a transferrina. Quando um receptor para LDL ou para transferrina encontra uma invaginação coberta, ele entra na invaginação. Outras proteínas da membrana plasmática, entretanto são excluídas da invaginação, que desta forma age como um mecanismo molecular de seleção. Em cerca de um minuto, uma invaginação coberta atinge o seu diâmetro completo de cerca de 0.3 micrômetros. A invaginação aumenta e então se solta da membrana plasmática no citoplasma, onde forma uma vesícula coberta. A força mecânica que dirige esse processo parece vir da cobertura do lado citoplasmático da invaginação.

Uma vez a vesícula coberta formada no citoplasma, ela desfaz a sua cobertura em poucos segundos. Então ocorrem dois eventos. A vesícula se funde com uma organela intracelular chamada de endossomo e a acidez dentro do endossomo é então aumentada para um pH de cerca de 5. O ambiente ácido leva a LDL a se soltar do seu receptor e os íons a se soltarem da transferrina. Através de processos desconhecidos, os receptores para LDL e para transferrina (o último com seu ligante, transferrina, ainda ligado) são reciclados para a membrana plasmática. Ao mesmo tempo a LDL, os íons férricos e outros componentes do endossoma são transferidos para lisossomas, de novo através de transporte vesicular. O lisossoma é uma organela digestiva primitiva, e ela degrada LDL, desta forma

liberando colesterol para servir as necessidades da célula. Note que neste estágio tanto o colesterol quanto os íons férricos devem ainda ser transportados através de pelo menos uma membrana, chamada de membrana lisossomal, para atingir seus destinos dentro da célula.

O ciclo endocítico iniciado pela invaginação coberta dá uma visão dinâmica da célula. A qualquer instante cerca de 2% da superfície de uma célula crescendo em uma cultura está sendo invaginada nos "coated pits". Dado este grande fluxo de membrana a partir da membrana plasmática, passando pelo compartimento do endossoma, e de volta a membrana, seria esperado que os componentes proteicos das duas membranas iriam rapidamente se tornar idênticos. Esta mistura não acontece porque as invaginações cobertas selecionam somente certas proteínas da membrana plasmática para serem transferidas para a célula. Se acredita que o mesmo conjunto de proteínas de membrana, agora residindo na membrana do endossoma, é reciclado de volta a membrana plasmática através de um processo seletivo similar. Esta transferência seletiva de membrana que ocorre nos "coated pits" podem explicar como a integridade de vários compartimentos de membrana distintos podem ser mantidos mesmo havendo um tráfego contínuo entre elas. Note também que durante o ciclo endocítico a topologia e a assimetria da membrana sempre são mantidas.

O entendimento de como as invaginações cobertas selecionam proteínas de membrana plasmática é incompleto. Entretanto ele tem tido tantos avanços através de estudos estruturais das vesículas cobertas. Em 1976, Barbara M. F. Pearse do Laboratório de Biologia Molecular isolou vesículas cobertas e mostrou que a cobertura é uma rede formada por uma grande proteína fibrosa, que ela nomeou clatrina. Estas vesículas cobertas também carregam receptores, as moléculas ligantes aderidas aos receptores e uma variedade de outras proteínas que poderiam mediar a interação de clatrina com os receptores. Vesículas cobertas são geradas não somente na membrana plasmática mas

também por organelas intracelulares como o aparelho de Golgi. Esperamos que o mecanismo de seleção que ocorre nas membranas celulares seja em breve esclarecido.

A figura da membrana plasmática que fica a partir deste trabalho é a de uma bicamada lipídica preenchida por diferentes proteínas. Algumas destas catalisam a transferência de pequenas moléculas através da membrana, e elas têm uma estrutura globular. Outras têm somente um componente hidrofóbico em forma de hélice que segura elas na membrana; algumas das proteínas em forma de hélice são receptores que trazem moléculas grandes para dentro da célula. Enquanto todas essas moléculas são livres para difundir na bicamada líquida, existem outras estruturas como as junções comunicantes e as selantes que permanecem relativamente estáticas. Em contraste, existe também o movimento de membrana altamente dinâmico durante o ciclo endocítico.

Membranas plasmáticas tomam parte em várias funções celulares não discutidas neste artigo. Uma vez que elas constituem a interface entre uma célula e o resto do organismo, elas devem estar envolvidas no movimento de células e como o movimento é direcionado durante o crescimento e o desenvolvimento. A membrana plasmática também participa no crescimento canceroso, no qual multiplicação celular e migração podem se tornar incontroláveis. Apesar de ainda não se ter atingido um entendimento molecular destes processos, o conhecimento presente das estruturas da membrana é o principal passo nesta direção.