

Punti chiave del trasferimento degli Acil-CoA nel mitocondrio.

Fase 1: Attivazione e Regolazione (nel Citosol). Gli acidi grassi a catena lunga vengono prima attivati nel citosol mediante coniugazione con il Coenzima A (CoA) per formare Acil-CoA. L'enzima cardine di questo processo, la Carnitina PalmitoilTransferasi 1 (CPT1), è una proteina periferica ancorata alla faccia citosolica della membrana mitocondriale esterna. La CPT1 catalizza il trasferimento del gruppo acile dall'Acil-CoA alla L-carnitina, producendo Acil-carnitina e rilasciando CoA. Questo stadio costituisce il principale punto di regolazione; l'enzima CPT1 è potentemente e specificamente inibito dal Malonil-CoA, un intermedio della biosintesi degli acidi grassi, garantendo che l'ossidazione e la sintesi lipidica non avvengano in modo concomitante.

Fase 2: Diffusione Transmembrana (Attraverso la Membrana Esterna). Il prodotto della reazione, l'Acil-carnitina, viene rilasciato nel citosol. Data l'elevata permeabilità della membrana mitocondriale esterna, dovuta alla presenza di porine che formano canali non selettivi, l'Acile-carnitina diffonde liberamente attraverso di essa per semplice diffusione passiva. Questo movimento non richiede l'intervento di trasportatori specifici e permette alla molecola di raggiungere lo spazio intermembrana.

Fase 3: Traslocazione Attiva (Attraverso la Membrana Interna). Una volta nello spazio intermembrana, l'Acil-carnitina deve superare la barriera selettiva rappresentata dalla membrana mitocondriale interna, che è impermeabile alla maggior parte delle molecole cariche. Questo compito è svolto da uno specifico antiporto, la Carnitina-Acilocarnitina Translocasi (CACT). Questo trasportatore scambia in modo elettrogenico una molecola di Acil-carnitina (che entra nella matrice) con una molecola di carnitina libera (che esce dalla matrice).

Fase 4: Riconversione e Ossidazione (nella Matrice Mitocondriale). All'interno della matrice, l'Acil-carnitina viene riconvertita in Acil-CoA dall'enzima Carnitina PalmitoilTransferasi 2 (CPT2), un isoforma associata alla faccia interna della membrana mitocondriale interna. La CPT2 trasferisce il gruppo acile dalla carnitina al Coenzima A mitocondriale, rigenerando l'Acil-CoA e rilasciando carnitina libera, che viene riciclata attraverso il CACT. L'Acil-CoA mitocondriale così formato è ora il substrato immediato per il pathway della β -ossidazione, dove verrà degradato per generare acetil-CoA e potere riducente, destinati alla fosforilazione ossidativa e alla produzione di ATP.