

STIMULFOS[®]
— PET LINE —

ACIDO
FOSFATIDICO



Teknofarma

I GLICEROFOSFOLIPIDI

Aspetti generali

I glicerofosfolipidi (o fosfogliceridi) sono un gruppo di fosfolipidi caratterizzato da una molecola di glicerolo legata a due acidi grassi e all'acido ortofosforico.

I due radicali acidi dell'acido fosforico possono essere liberi dando origine all'acido fosfatidico oppure, più frequentemente, un radicale libero dell'acido fosforico è legato alla colina, alla serina, all'etanolina o all'inositolo.

L'acido fosfatidico è un digliceride fosforilato ovvero costituito da glicerolo, da due acidi grassi e da acido ortofosforico e, a seconda della posizione dell'acido fosforico nella molecola di glicerolo, si differenzia nelle due forme acido α -fosfatidico e β -fosfatidico (Gomarasca, 1968).

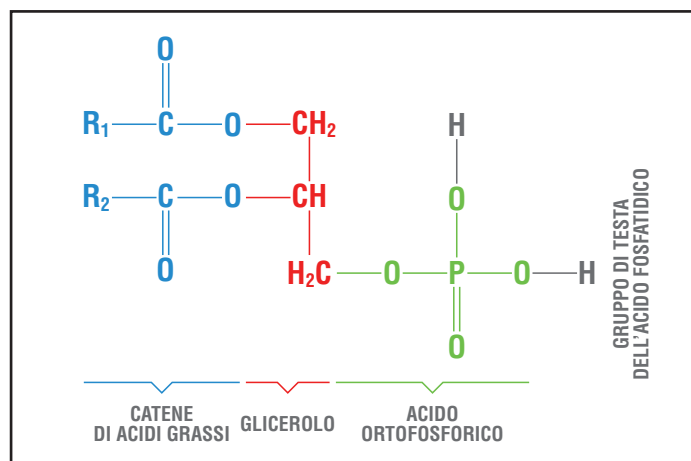


Figura 1: acido α -fosfatidico

Si trova sotto forma di lecitina sia in alimenti di origine animale (uova in particolare) sia di origine vegetale (tra cui germe di grano, semi e olio di soia).

L'acido fosfatidico presente nella soia differisce da quello derivante da fonti animali (ad esempio dall'uovo) per la presenza in R₁/R₂ di almeno un acido grasso insaturo (acido oleico, acido linoleico e acido alfa-linolenico) (Fig. 1).

L'acido fosfatidico è il più semplice fosfolipide di membrana ed ha un ruolo fondamentale per la biogenesi delle membrane. È implicato in diversi processi cellulari quali, ad esempio, trasduzione del segnale, scambi attraverso la membrana, secrezione e rimaneggiamento del citoscheletro. Gli effetti di questo fosfolipide sono collegati alla sopravvivenza, proliferazione e riproduzione delle cellule di un organismo vivente (Bond, 2017, Wang et al., 2006).

L'acido fosfatidico e i glicerofosfolipidi che ne derivano (fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidilinositolo e fosfatidiletanolamina) sono molecole importanti coinvolte nella trasduzione dei segnali cellulari, nel metabolismo del colesterolo e dei lipidi e giocano un ruolo fondamentale nella conduzione dell'impulso nervoso (Laplanche e Sabatini, 2009).

Biosintesi dei glicerofosfolipidi

La biosintesi dei glicerofosfolipidi avviene principalmente a livello epatico ma anche la mucosa dell'intestino tenue contribuisce a tale funzione soprattutto in caso di anomalie nella funzionalità epatica. Piccole quantità di glicerofosfolipidi vengono anche sintetizzate nel rene, nel miocardio, nei muscoli striati e nel cervello (Gomarasca, 1968).

La sintesi dell'acido fosfatidico inizia con l'aggiunta al glicerolo-3-fosfato di un acido grasso, normalmente saturo, tramite l'Acil-CoA, dando origine all'acido lisofosfatidico. Questa reazione è catalizzata dalla glicerolo-3-fosfatoaciltransferasi (GPAT), enzima che ne limita la velocità. Nei mammiferi la GPAT esiste in quattro isoforme, due nei mitocondri e due nel reticolo endoplasmatico; l'attività delle due isoforme presenti nel reticolo endoplasmatico predomina nel tessuto adiposo, mentre le forme mitocondriali nel tessuto epatico. Successivamente, un secondo acido grasso, spesso insaturo, viene legato, nel reticolo endoplasmatico, all'acido lisofosfatidico dalla acilglicerolo-3-aciltransferasi (AGPAT) per formare l'acido fosfatidico.

Questo metabolita, di solito, non si accumula nelle cellule ma rappresenta il precursore dei glicerofosfolipidi e, una volta formato, può intraprendere due vie di biosintesi:

- una porta alla sintesi dei glicerofosfolipidi azotati (fosfatidilcolina, fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina) grazie all'idrolisi del gruppo fosfato da parte della acido fosfatidico fosfatasi (PAP), con formazione di un composto intermedio, il diacilglicerolo;
- l'altra porta al fosfatidilinositolo, agli acidi poliglicerofosfatidici ed alla cardiolipina, a seguito della sostituzione del gruppo fosfato dell'acido fosfatidico con altri gruppi funzionali. Questo processo utilizza citidintrifosfato come fonte di energia e crea una molecola di citidindifosfato-diacilglicerolo grazie all'enzima citidindifosfato-diacilglicerolosintasi (CDS) (Christie, 2014, Gomarasca, 1968).

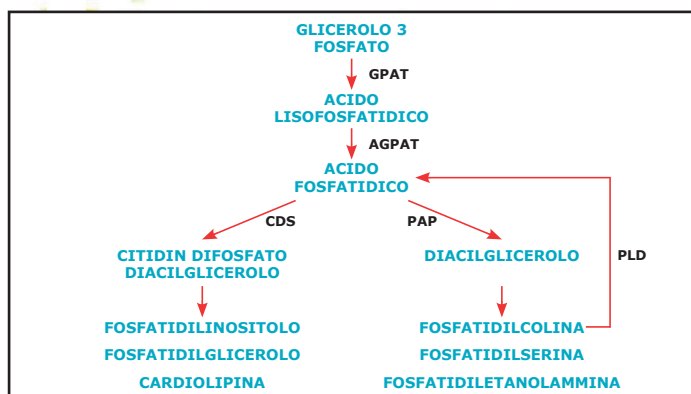


Figura 2: formazione dell'acido fosfatidico e suoi derivati

Oltre a queste vie, un'elevata percentuale di acido fosfatidico si forma per idrolisi a partire dagli altri fosfolipidi, specialmente dalla fosfatidilcolina, grazie all'enzima fosfolipasi D (PLD) (Fig.2).

Farmacocinetica

I glicerofosfolipidi possono esercitare la loro azione metabolica sia se vengono somministrati per via orale sia per via parenterale.

Quando somministrati per via orale, sono idrolizzati all'interno del lume intestinale dagli enzimi pancreatici con formazione di lisofosfolipidi e glicerolo-3-fosfato. Tali metaboliti vengono poi assorbiti dalla mucosa intestinale e possono essere ri-esterificati con un acido grasso all'interno degli enterociti portando, nuovamente, alla formazione di acido fosfatidico.

L'acido fosfatidico somministrato per via orale viene assorbito e si rileva in circolo già dopo 30 minuti; il picco ematico è raggiunto 3 ore dopo l'ingestione ma il fosfolipide è riscontrabile nel sangue per almeno 7 ore (Joy et al., 2014).

Invece, i glicerofosfolipidi iniettati per via sottocutanea o parenterale vengono direttamente assorbiti e immessi in circolo andando così ad esercitare la loro azione metabolica (Bond, 2017, Gomarasca, 1968).

Funzioni

L'acido fosfatidico sia di origine esogena (dieta) che endogena oltre ad avere un importante ruolo nella costituzione delle membrane cellulari è un intermedio della sintesi dei triacilgliceroli e di altri fosfolipidi ed è implicato in numerosi processi biochimici e fisiologici cellulari.

In campo umano, l'acido fosfatidico viene impiegato per aumentare la massa magra corporea e migliorare la forza muscolare sfruttando il legame che si crea tra l'acido

fosfatidico e l'mTOR (mammalian target of rapamycin), una proteina-chinasi fondamentale per regolare e coordinare la crescita e la proliferazione cellulare. L'mTOR infatti modula la biogenesi ribosomiale, la sintesi delle proteine, la polimerizzazione dell'actina (componente fondamentale dei microfilamenti costituenti il citoscheletro) ed è in grado di convertire stimoli di varia natura (meccanici e di risposta allo stress) in segnali di crescita cellulare (Hoffman et al., 2012, Hornberger et al., 2006, Fang, 2001).

Tali attività sono deficitarie in corso di patologie di varia natura, in condizioni di immunodepressione, in presenza di neoplasie o semplicemente durante l'invecchiamento fisiologico.

Con il passare degli anni, infatti, si assiste ad una progressiva perdita di massa muscolare e questa condizione è esasperata da diete non corrette e squilibrate.

In particolare, la sarcopenia che si manifesta nei soggetti anziani deriva da uno squilibrio tra processi anabolici e catabolici, determinando situazioni di stress metabolico che portano ad una marcata diminuzione delle attività anaboliche con conseguente aumento della proteolisi.

In tutti questi casi la somministrazione di aminoacidi essenziali e, in misura ancora maggiore, di aminoacidi a catena ramificata (BCAA) e di acido fosfatidico esogeno contrasta questa condizione metabolica consentendo all'acido fosfatidico di generare segnali in grado di favorire i processi anabolici (Eley et al., 2007, Paddon-Jones et al., 2004).

Nei soggetti giovani, invece, l'attività fisica stimola la sintesi proteica nei muscoli scheletrici grazie, anche in questo caso, all'attivazione dell'mTOR, che è in grado di incrementare l'attività mitotica determinando, quindi, l'aumento dell'attività anabolica. Nei giovani, a differenza degli individui anziani, l'esercizio muscolare determina un'azione dell'mTOR più spiccata sia in termini di intensità sia di rapidità (Drummond et al., 2009).

È descritto un meccanismo di regolazione dell'mTOR che coinvolge l'acido fosfatidico e la fosfolipasi D. Una stimolazione meccanica dei muscoli induce un aumento dell'attività della fosfolipasi D e, di conseguenza, un incremento dell'acido fosfatidico intracellulare. Tali eventi sono tappe fondamentali affinché possa essere attivato l'mTOR che, a sua volta, consente un corretto accrescimento della massa muscolare. Infatti, è documentato che una diminuzione dell'attività della fosfolipasi D determini una riduzione del tasso di crescita cellulare e una minore proliferazione cellulare (Hornberger et al., 2006, Kam e Exton, 2004).

I fosfolipidi che derivano dall'aggiunta di un gruppo di testa alla molecola di acido fosfatidico (come ad esempio la fosfatidilcolina, la fosfatidilserina, la fosfatidiletanolamina o il fosfatidilinositolo) o i vari precursori (come ad esempio il diacilglicerolo) pare non siano in grado di attivare l'mTOR, attività esclusiva dell'acido fosfatidico. Inoltre è anche fondamentale la composizione in acidi grassi dell'acido fosfatidico: nello specifico, le tipolo-

gie di acido fosfatidico che contengono uno o due acidi grassi insaturi sono in grado di attivare l'mTOR, mentre quelle contenenti acidi grassi saturi non presentano tale effetto. Infatti, confrontando l'acido fosfatidico derivante dalla soia (come quello contenuto nello STIMULFOS PetLine) con quello ricavato dall'uovo emerge come il primo sia più efficace nell'attivare l'mTOR grazie ad un maggior contenuto in acidi grassi insaturi (Bond, 2017).

BIBLIOGRAFIA

- Bond P., *Phosphatidic acid: biosynthesis, pharmacokinetics, mechanisms of action and effect on strength and body composition in resistance-trained individuals*, Nutrition & Metabolism, 14 (12), pp. 1-9, 2017.
- Chrisite W. W., *Phosphatidic acid & related lipids*, AOCS Lipid Library, 2014.
- Drummond M. J., Fry C. S., Glynn E. L., Dreyer H. C., Dhanani S., Timmerman K. L., Volpi E., Rasmussen B. B., *Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis*, The Journal of Physiology, 587 (7), pp. 1535-1546, 2009.
- Eley H. L., Russell S. T., Tisdale M. J., *Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia*, The Biochemical Journal, 407, pp.113-120, 2007.
- Fang Y., Vilella-Bach M., Bachmann R., Flanigan A., Chen J., *Phosphatidic acid-mediated mitogenic activation of mTOR signaling*, Science, 294 (5548), pp.1942-1945, 2001.
- Gomarasca P., *I glicerofosfolipidi*, Edizioni Minerva Medica, Torino, 1968.
- Hoffman J. R., Stout J. R., Williams D. R., Wells A. J., Fragala M. S., Mangine G. T., Gonzalez A. M., Emerson N. S., McCormack W. P., Scanlon T. C., Purpura M., Jager R., *Efficacy of phosphatidic acid ingestion on lean body mass, muscle thickness and strength gains in resistance-trained men*, Journal of the International Society of Sports Nutrition, 9(47), pp. 1-7, 2012.
- Hornberger T. A., Chu W. K., Mak Y. W., Hsiung J. W., Huang S. A., Chien S., *The role of phospholipase D and phosphatidic acid in the mechanical activation of mTOR signaling in skeletal muscle*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 103 (12), pp. 4741-4746, 2006.
- Joy J. M., Gundermann D. M., Lowery R. P., Jager R., McCleary S. A., Purpura M., Roberts M. D., MC Wilson S., Hornberger T. A., Wilson J. M., *Phosphatidic acid enhances mTOR signaling and resistance exercise induced hypertrophy*, Nutrition & Metabolism, 11 (29), pp. 1-10, 2014.
- Kam Y., Exton J. H., *Role of phospholipase D1 in the regulation of mTOR activity by lysophosphatidic acid*, The FASEB Journal, 18, pp. 311-319, 2004.
- Laplante M., Sabatini D. M., *mTOR signaling at a glance*, Journal of Cell Science, 122(20), pp. 3589-3594, 2009.
- Paddon-Jones D., Sheffield-Moore M., Zhang X. J., Volpi E., Wolf S. E., Aarsland A., Ferrando A. A., Wolfe R. R., *Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly*, American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 286 (3), pp. E321- E328, 2004.
- Wang X., Devaiah S. P., Zhang W., Welti R., *Signaling function of phosphatidic acid*, Progress in Lipid Research, 45, pp. 250-278, 2006.

