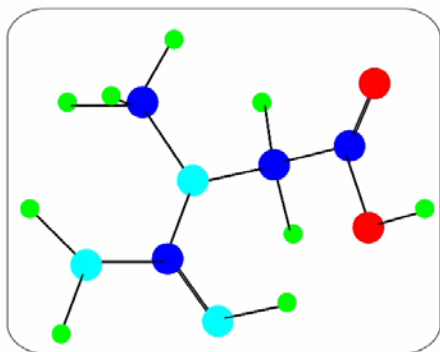


## La creatina



La creatina è un aminoacido che svolge una funzione molto importante nel metabolismo energetico cellulare. Attraverso l'aggiunta di un gruppo fosforico essa viene trasformata reversibilmente in fosfocreatina, una molecola che racchiude proprio nel legame fosforico un'altissima carica energetica. In virtù di questa elevata carica energetica la fosfocreatina è in grado di trasferire il proprio gruppo fosfato sulla molecola di ADP (adenosin-di-fosfato) per formare ATP (adenosin-tri-fosfato). L'ATP è la principale fonte di energia della cellula, ad esempio è grazie all'energia fornita dall'ATP che può avvenire la contrazione dei muscoli e che può essere

mantenuto il potenziale di membrana dei neuroni. Normalmente l'ATP è sintetizzato a partire da glucosio o acidi grassi e da ossigeno. La fosfocreatina interviene nel metabolismo dell'ATP in due modi. In primo luogo essa è indispensabile per trasportare l'ATP dal luogo di produzione (un organello cellulare chiamato mitocondrio) a quello di utilizzazione (membrana neuronale oppure citoplasma). Per fare ciò la cellula ricorre ad un espediente: l'ATP appena sintetizzato dal mitocondrio cede il suo gruppo fosfato alla creatina, trasformandola in fosfocreatina. Questa tende a diffondere nel citoplasma, allontanandosi man mano dal mitocondrio e avvicinandosi alle regioni cellulari dove si usa l'ATP. Qui giunta, cede a sua volta il gruppo fosfato all'ADP che viene così trasformato in ATP. Ritorna quindi al mitocondrio come creatina, ricominciando il ciclo. In tal modo è come se l'ATP venisse in pratica trasportato dal sito di produzione a quello di utilizzazione. Questa funzione è descritta nell'articolo scientifico di P. L. Greenhaff "The creatine-phosphocreatine system: there's more than one song in its repertoire. *Journal of Physiology London* 537 (3):657, 2001", cui rimandiamo per ulteriori approfondimenti. Questa funzione di trasporto è quella che la fosfocreatina assolve nel funzionamento cellulare normale. Essa è particolarmente importante a livello cerebrale, dove i neuroni hanno costante bisogno di un forte rifornimento energetico, e spiega perché i pazienti affetti da carenza di creatina hanno un grave malfunzionamento cerebrale.

Normalmente il cervello viene rifornito di creatina in due modi. In primo luogo la creatina entra nel cervello a partire dal sangue. Come tutte le molecole, per passare dal sangue al cervello deve superare una membrana biologica chiamata "barriera emato-encefalica". Si tratta di una vera e propria barriera, formata essenzialmente da cellule endoteliali e da cellule gliali, che protegge il cervello dall'entrata indesiderata di composti chimici. Data la sua conformazione chimica (altamente idrofila) la creatina ha difficoltà a passare liberamente questa barriera, e la può oltrepassare solo utilizzando una molecola chiamata "trasportatore della creatina". Una volta entrata nel cervello, la stessa molecola è di nuovo necessaria per far entrare la creatina nelle cellule cerebrali (è ancora oggetto di ricerca se questo valga sia per i neuroni che per le cellule cerebrali gliali). In mancanza di questo "trasportatore" (come accade in una rara malattia ereditaria) la creatina del sangue non raggiunge il cervello, e la conseguenza è un grave malfunzionamento cerebrale con importanti deficit neurologici. In secondo luogo, il cervello possiede gli enzimi necessari per sintetizzare la creatina. Non è chiaro perché nel deficit del trasportatore di cui abbiamo appena parlato il cervello non possa supplire all'impossibilità di ottenere creatina dal sangue aumentandone la sintesi. Forse la sintesi di creatina avviene nelle cellule gliali, e in mancanza del trasportatore i neuroni non sono comunque in grado di incorporarla (v. p. es. l'articolo scientifico di G. Lunardi, A. Parodi, L. Perasso, A. V. Pohvozcheva, S. Scarrone, E. Adriano, T. Florio, C. Gandolfo, A. Cupello, S. V. Burov, and M. Balestrino. The creatine transporter mediates the uptake of creatine by brain tissue, but not the uptake of two creatine-derived compounds. *Neuroscience* 142 (4):991-997, 2006). Quello che è certo è che quando ci sia una mancanza ereditaria di uno degli enzimi necessari per la sintesi di creatina il cervello ancora una volta ne fa le spese con un grave malfunzionamento. In questo caso si può in parte rimediare al difetto somministrando alte dosi di creatina per via orale, ma è una terapia che deve essere iniziata pochissimo tempo dopo la nascita per permettere un normale sviluppo cerebrale (v. Roberta Battini, M. Grazia Alessandri, Vincenzo Leuzzi, Francesca Moro, Michela Tosetti, Maria C. Bianchi, and Giovanni Cioni. Arginine:glycine

amidinotransferase (AGAT) deficiency in a newborn: Early treatment can prevent phenotypic expression of the disease. *The Journal of Pediatrics* 148 (6):828-830, 2006), altrimenti il miglioramento c'è ma è solo parziale.

In secondo luogo la fosfocreatina serve a ripristinare la concentrazione di ATP quando questa venga rapidamente deplezionata. Ciò può avvenire sia in condizioni di eccessiva richiesta energetica, sia in malattie che comportano un ridotto apporto di sangue o di ossigeno. Nel primo caso il consumo di ATP viene ad essere eccessivo rispetto alle capacità della cellula di sintetizzarlo. Come esempio di questa condizione si può prendere un muscolo sottoposto ad uno sforzo particolarmente intenso, che consuma rapidamente più ATP di quanto riesca a produrne. Nel secondo caso un organo non può produrre abbastanza ATP perché carente di sangue (ischemia) o di ossigeno (anossia). Ad esempio questo è quello che accade nell'infarto del miocardio o nell'ictus cerebrale ischemico. In entrambe queste condizioni la fosfocreatina interviene cedendo il proprio gruppo fosfato all'ATP, con ciò fornendo una fonte supplementare o alternativa di sintesi dell'ATP e fronteggiando quindi i bisogni energetici della cellula. Per questi motivi la creatina è usata dagli atleti come supplemento all'alimentazione, ed è stata proposta come terapia in casi, ad esempio, di ictus cerebrale ischemico (v. Balestrino M., Lensman M, Parodi M., Perasso L., R. Rebaudo, R. Melani, Polenov S., and A. Cupello. Role of creatine and phosphocreatine in neuronal protection from anoxic and ischemic damage. *Amino Acids* 23:221-229, 2002). La creatina in campo neurologico è di particolare interesse perché come molecola energetica può avere un ruolo neuroprotettivo per quelle cellule che sono state danneggiate da un evento ischemico come l'ictus. In questo caso molti neuroni sono quasi subito danneggiati irreparabilmente e vanno incontro a morte, ma molti altri risultano nelle prime ore danneggiati solo in modo parziale e reversibile. Questi ultimi neuroni, che formano la cosiddetta "penombra" ischemica, possono essere aiutati fornendo loro in parte quell'energia che l'evento ischemico ha loro tolto. Fra tutte le reazioni biochimiche che il nostro organismo utilizza per sintetizzare ATP quella che parte dal sistema creatina/fosfocreatina è la più rapida. Questo spiega l'interesse dei ricercatori verso questa molecola, di cui negli ultimi anni si sono anche studiati derivati artificiali di sintesi.

*a cura di Maurizio Balestrino*