

## Riproduzione cellulare

Ogni cellula deriva da un'altra cellula preesistente. I meccanismi di riproduzione di una cellula partono dall'aumento del suo volume, la produzione di nuove molecole (nel caso degli eucarioti nuovi organuli) e la replicazione di tutte le sue molecole di dna, per poi andare incontro a divisione. Per le cellule figlie è quindi necessario a livello quantitativo lo stesso materiale genetico della cellula madre.

### Divisione cellulare nei procarioti e negli eucarioti

Per i procarioti la riproduzione cellulare coincide con quella dell'individuo, poiché costituito da una sola cellula, ed è detta scissione binaria. Quindi la cellula replica tutto il suo materiale interno e genetico e poi va incontro a scissione. Viene chiamata binaria perché le cellule figlie sono identiche alla cellula madre, avendo le stesse sequenze nucleotidiche. È detta asessuata poiché non c'è unione di individui di sesso diverso. Cloroplasti e mitocondri delle cellule eucariote vanno incontro a scissione binaria.

Invece gli eucarioti unicellulari effettuano divisione mitotica, sempre asessuata, anche se con alcune eccezioni; ad esempio i lieviti presentano un ciclo mitotico che in condizioni di forte stress, come deprivazione nutritiva, può essere sostituito da un ciclo meiotico. La divisione mitotica richiede la presenza di un nucleo cellulare e di centrioli, per cui non è propria dei procarioti.

Per quanto riguarda gli organismi eucarioti pluricellulari la divisione cellulare mitotica è importante per la formazione, l'accrescimento e l'omeostasi dei tessuti. La mitosi è quindi come una clonazione. Tutte le cellule del nostro organismo adulto si riproducono per mitosi ad eccezione di quelle della linea germinale. Queste cellule si riproducono per meiosi generando due cellule figlie non identiche alla cellula madre, dette gameti. I gameti, essendo cellule differenziate, non possono più riprodursi.

A differenza della mitosi, nella meiosi il corredo cromosomico si dimezza e spesso i cromosomi delle cellule figlie subiscono cambiamenti, per cui esse non risultano identiche alla cellula madre.

La meiosi quindi si ritrova solamente negli eucarioti che hanno riproduzione sessuata, e più precisamente nelle cellule della linea germinale dedicate alla formazione dei gameti.

### Mitosi

Negli organismi eucarioti unicellulari coincide con la riproduzione, in quelli eucarioti pluricellulari si ritrova nelle cellule somatiche. Nel caso dell'uomo e degli animali le cellule somatiche ad esempio sono quelle dei vari tessuti, organi e del sangue, che vanno incontro a mitosi se non sono già differenziate. Negli organismi eucarioti pluricellulari che si riproducono

sessualmente ci sono cellule germinali negli organi riproduttivi che si riproducono per meiosi per dare origine ai gameti, cellule differenziate che non possono dividersi per mitosi.

La mitosi è la riproduzione cellulare che porta alla formazione di due cellule figlie a partire da una cellula madre, le quali hanno lo stesso corredo cromosomico della madre e le stesse identiche molecole di dna. La mitosi quindi mantiene il corredo cromosomico e non crea variabilità genetica. Le cellule in grado di riprodursi per mitosi lo fanno in modo ciclico, per cui si parla di ciclo di riproduzione mitotico. Quindi anche le cellule figlie possono dividersi, mentre per la meiosi questo non accade, poiché le cellule figlie originate per meiosi hanno la metà del patrimonio cromosomico della cellula madre, non sufficiente per poter andare incontro a divisione.

### Ciclo cellulare mitotico: interfase

Il ciclo mitotico è suddiviso in una fase di preparazione, detta interfase, e una fase di divisione, a sua volta suddivisa in mitosi e citodieresi. L'interfase si divide in fase G1, fase S e fase G2 (g sta per gap, mentre s per sintesi). Nella fase g1 le cellule diventano più grandi raddoppiando il volume citoplasmatico e tutte le strutture e le macromolecole necessarie alle cellule figlie. È una fase di biosintesi attiva. La fase s è la fase in cui si ha la replicazione delle molecole del dna. Dopo la fase s ciascun cromosoma in forma di cromatina è raddoppiato quindi risulta formato da due filamenti di dna associati a proteine, anche se è ancora indistinguibile nella sua individualità poiché troppo despiralizzato. È osservabile invece in metafase, quando sono visibili le due molecole di dna identiche unite da una strozzatura centrale, detta centromero. Nella fase s, dopo la replicazione del dna, si ha anche la duplicazione dei centrioli presenti nel cenarosoma (mtoc). La fase g2 prevede l'inizio dell'assemblamento del fuso mitotico e la spiralizzazione parziale della cromatina in cromosomi. Una volta completata la cellula entra nella fase mitotica. Questa prevede la separazione del materiale genetico, seguita poi da quella fisica della cellula, la citodieresi. Il ciclo mitotico in vitro dura generalmente 24h per le cellule dei mammiferi; 5-6 ore sono necessarie per la fase mitotica mentre il resto è coperto dall'interfase. Se non ci sono condizioni ottimali la cellula rimane più a lungo in interfase oppure esce dal ciclo cellulare entrando in uno stato di quiescenza detto g0.

### Centrosomi e centrioli

La replicazione del dna è altamente controllata poiché da questa dipende il ciclo vitale e la funzionalità delle cellule figlie. Alla fine della fase s si ha la replicazione di una struttura fondamentale per la divisione del materiale genetico, il centrosoma, a cui si ancorano le estremità meno dei microtubuli. In esso si ritrovano una coppia di centrioli, uno perpendicolare all'altro,

formati da 9 triplette di microtubuli ciascuno. Nelle cellule in interfase, prima della fase s, si osserva un centrosoma vicino alla membrana nucleare. Alla fine della sua replicazione se ne riscontrano due, che nella profase mitotica si sposteranno ai poli opposti della cellula per formare il fuso mitotico.

### Mitosi e cromosomi

Il cromosoma, all'inizio dell'interfase, è costituito da una sola molecola di dna che presenta il centromero, zona eterocromatica molto condensata. Le altre parti del cromosoma sono in forma di eucromatina abbastanza rilassata per tutta la fase s perché i vari enzimi di replicazione devono avere accesso al dna per duplicarlo. Dopo la fase s il cromosoma è formato da due molecole identiche di dna, dette cromatidi fratelli, che rimangono unite per l'intera lunghezza grazie a delle proteine adesive chiamate coesine. Quando la cellula entra in metafase (o fase m) il dna raggiunge un livello di compattazione massimo ed il cromosoma assume la forma di cromosoma metafasico. Successivamente i cromatidi si separano in due cromosomi tramite l'intervento del fuso mitotico. Durante la fase s le coesine sono inserite tra le due molecole di dna per tutta la loro lunghezza, mentre in fase m rimangono solo a livello del centromero. Le due molecole di dna sono identiche perché derivano da una replicazione semiconservativa del dna. Nell'uomo i 46 cromosomi presenti durante l'interfase si replicano, quindi sono presenti 92 cromosomi in coppie di cromatidi fratelli, che torneranno ad essere separati in cromosomi nelle cellule figlie, aventi quindi 46 cromosomi ciascuna.

### Fase mitotica (fase m)

La fase mitotica è suddivisa in una serie di fasi per scandire gli eventi citologici principali. Si parte da una cellula in interfase, dove il dna appare come una massa informe al microscopio ottico, poiché la cromatina è in forma rilassata. Nella profase la prima cosa che si osserva è un'aumento della compattazione della cromatina, che assume una forma più definita. Il dna si deve compattare perché in anafase viene diviso fisicamente in due parti. Se le 92 molecole di dna rimanessero in forma rilassata potrebbero occorrere degli errori per quanto riguarda la ridistribuzione dei cromosomi. Nella profase comincia anche la polimerizzazione dell'alfa e beta tubulina e la formazione dei microtubuli. Il centrosoma si duplica ed i due risultanti iniziano a migrare verso poli opposti della cellula.

Nella prometafase comincia la frammentazione del nucleo, che avviene con la disgregazione della lamina nucleare. Nel frattempo i centrosomi si sono disposti ai poli opposti della cellula e i microtubuli neoformati cominciano a prendere la forma di una struttura ordinata detta fuso mitotico, che prende i primi contatti coi cromosomi.

Il microtubuli presentano due estremità asimmetriche: quella negativa rimane sempre connessa al centrosoma, mentre nel caso dei microtubuli del cinetocore l'estremità positiva va a prendere contatto con i cromosomi, a livello dei centromeri. Altri microtubuli prendono contatto con il cortex cellulare, e sono detti microtubuli astrali, poiché formano quasi una struttura a raggiera attorno al centrosoma. Altri ancora invece vanno da un polo cellulare all'altro, e sono quindi detti polari, poiché si allungano fin quasi a raggiungere l'altro centrosoma, sovrapponendosi con altre strutture fibrose provenienti da esso tramite legami proteici; hanno il compito di allontanare progressivamente un centrosoma dall'altro. I cinetocori sono delle placche proteiche, come dei bottoni, tramite i quali i cromosomi prendono contatto fisico con i microtubuli. Ogni cromatidio fratello ha il suo cinetocore orientato verso un polo del fuso.

Il fuso mitotico raggiunge la formazione completa in metafase, con la formazione della piastra metafasica, cioè quando si realizza la massima disposizione ordinata dei cromosomi lungo uno stesso piano. Quando si fanno analisi genetiche le cellule vengono indotte nella fase m, che poi viene sospesa tramite sostanze che distruggono il fuso mitotico; la cellula viene poi distrutta per recuperare il materiale genetico e condurre le analisi. I microtubuli sono sempre agevolati dalle chinesine e dalle dinesine, proteine motrici che hanno un ruolo importante nel mediare il movimento dei cromosomi. Le proteine motrici all'interno dei cinetocori realizzano lo spostamento dei cromosomi ai poli opposti della cellula; quelle legate alle fibre astrali sono atte a spostare ai poli opposti i centrosomi; altre invece legano i due microtubuli polari, facendoli scorrere e provocando un progressivo allungamento cellulare.

Quindi durante l'anafase i cromosomi vengono separati fisicamente e ognuno di essi migra verso un centrosoma, per formare i due nuclei delle cellule figlie. È suddivisa in anafase di tipo a e di tipo b. In quella di tipo a si ha l'azione dei microtubuli del cinetocore che, muovendosi verso il polo del fuso a cui sono attaccati, separano i cromatidi fratelli tirandoli ciascuno verso un polo. Ciò avviene con la depolimerizzazione di alfa e beta tubulina tramite intervento di proteine motrici ed altre, quindi accorciando il microtubulo. In quella di tipo b i microtubuli polari si muovono verso il polo del fuso opposto allungando la cellula, un corretto punto di partenza per realizzare una citodieresi. La forma sferica, con il materiale genetico delle due cellule vicino, rende più difficile la citodieresi, facilitata invece dalla forma allungata dove gli elementi genetici sono lontani.

Le proteine motrici che operano nell'anafase a sono le chinesine, che si legano al cinetocore ed hanno un ruolo fondamentale nella depolimerizzazione del microtubulo e nella separazione e spostamento dei cromatidi fratelli. Alcuni libri dicono che sono le catastrofine che operano la depolimerizzazione. Questa avviene tramite rimozione di dimeri di alfa e beta tubulina.

Le chinesine che operano sui microtubuli polari fanno scorrere un microtubulo che proviene da un centrosoma su un altro del centrosoma opposto, creando una pressione di allungamento che porta alla deformazione della cellula. La dineina legata all'aster si lega alla membrana plasmatica, generando un'ulteriore trazione del centrosoma. Questi processi avvengono finché nell'anafase si ha il distacco completo dei cromatidi fratelli. Nella telofase, le proteine della periferia nucleare, tra cui anche le lamine, si associano alla superficie dei cromosomi, costituendo siti di ancoraggio per le vescicole di membrana. La fusione di queste vescicole ricostituisce il compartimento nucleare. Quindi si ha la formazione di due involucri nucleari che racchiudono entrambi il corredo cromosomico delle due cellule.

### Citodieresi

La telofase si sovrappone alla citodieresi, la divisione fisica della cellula in due cellule figlie. Il meccanismo della citodieresi è diverso per le cellule vegetali perché queste presentano la parete cellulare. Nelle cellule animali si forma una struttura contrattile costituita da microfilamenti di actina assieme a miosina, sistema che ricorda il sarcomero. I punti interessati dalla polimerizzazione dell'actina associata alla miosina sono quelli della piastra metafase. Quindi le due proteine agiscono contraendosi e strozzando la cellula. Quando l'anello si contrae, la superficie s'introflette e si crea un solco visibile al microscopio. Questo solco, detto di scissione, porta allo strozzamento e alla divisione cellulare.

Nel caso della cellula vegetale questa contrazione non sarebbe sufficiente a causa della parete cellulare, quindi la citodieresi avviene in maniera diversa, senza la formazione del solco di scissione a livello equatoriale. Infatti nella parte mediana della cellula confluiscono vescicole, all'interno delle quali si depositano le sostanze (cellulosa e altri polisaccaridi) necessarie alla costruzione della parete cellulare e della membrana plasmatica. Le vescicole, che provengono dall'apparato di Golgi, poi si fondono formando un disco circondato da membrane, chiamato piastra cellulare. La piastra cellulare cresce verso l'esterno, accumulando ulteriore materiale a mano a mano che altre vescicole si fondono con essa fino ad attraversare tutta la cellula madre: quando la piastra arriva a congiungere i due lati della parete cellulare si formano le due cellule figlie, ciascuna circondata dalla propria membrana e dalla propria parete cellulare.

Nei batteri che si replicano per scissione binaria non vi è formazione di un anello contrattile, però i ricercatori hanno osservato che nella zona in cui la cellula si scinde in due parti uguali si verifica un accumulo di una proteina che ricorda l'alfa e beta tubulina dal punto di vista tridimensionale. I batteri non hanno il citoscheletro, ma proteine analoghe che svolgono funzioni simili. Non è chiaro ancora se questa proteina abbia un ruolo attivo nella citodieresi, ma in molti batteri si deposita formando una sorta di anello nel

solco di scissione. È stata osservata anche in mitocondri e cloroplasti, e costituisce un altro riscontro della teoria endosimbiontica.

### Regolazione del ciclo cellulare

I controlli del ciclo cellulare sono necessari alla cellula per valutare la necessità di una divisione, che avviene in base a segnali chimici che riflettono sia le condizioni intracellulari che quelle dell'ambiente esterno. La variabilità di questi fattori influenza il tempo occorrente alla cellula per la divisione. Poiché il ciclo cellulare comprende centinaia di eventi sequenziali che procedono in maniera ordinata, un non perfetto funzionamento del controllo di questi eventi può avere effetti disastrosi. I meccanismi di controllo nel programma di regolazione genetica, chiamati punti di controllo del ciclo cellulare, bloccano temporaneamente l'inizio di eventi chiave del ciclo cellulare. I punti di controllo garantiscono che tutti gli eventi di una particolare fase siano stati completati prima che inizi la fase successiva. I punti di controllo, dopo aver compiuto la propria funzione, vengono inattivati in modo che il ciclo cellulare possa continuare. Gli studi per quanto riguarda la regolazione del ciclo cellulare sono stati condotti sul lievito *S. pombe*, osservabile facilmente poiché più grande di altri lieviti, come ad esempio di quello del lievito di birra. Se la cellula si divide in modo incontrollato anche quando non è necessario si trasforma progressivamente in una cellula tumorale, con la conseguente formazione di neoplasie.

Il primo checkpoint si ha tra la fase g<sub>1</sub> e la fase s. Le proteine che si ritrovano in questa transizione sono le stesse del lievito e dell'uomo. Nel lievito questo punto di controllo è detto "start". Lo stato di questo checkpoint dipende sia dalle condizioni nutrizionali in cui si trova la cellula, sia dai fattori di crescita, in grado di stimolare appunto la crescita e la proliferazione cellulare.

Un altro checkpoint è tra la fase g<sub>2</sub> e la fase m, e controlla l'ingresso della cellula in mitosi. Ciò avviene se sono soddisfatte alcune condizioni tra cui ad esempio la fine della replicazione del materiale genetico.

### Ciclina mitotica e complesso MPF

Questi punti di controllo sono controllati da proteine dette cicline (Cyc) che si associano con enzimi chiamati chinasi-dipendenti dalle cicline (CDK), formando un complesso enzimatico attivo che fosforila numerosi substrati. Ogni punto di controllo è formato da una ciclina che riconosce una chinasi specifica. La chinasi è sempre presente, poiché espressa da un gene costitutivo, ma il suo sito attivo non è esposto. La ciclina è sintetizzata solo in un certo stadio del ciclo cellulare, poiché prodotta da un gene inducibile. La ciclina, legandosi alla chinasi e facendone da effettore, ne modifica la struttura andando ad esporre il sito attivo. Quindi il substrato proteico e l'atp si legano alla chinasi, ed il substrato viene fosforilato. La proteina fosforilata

va quindi a regolare il ciclo cellulare; ogni chinasi ha uno specifico bersaglio proteico. La ciclina viene poi degradata dal proteasoma tramite ubiquitinazione e la cinasi viene riciclata, anche se ha un'emivita come tutte le proteine e quindi prima o poi viene degradata. Il checkpoint più studiato è quello che controlla l'ingresso dalla fase G<sub>2</sub> alla fase M, che riguarda il complesso Cdk-ciclina mitotico, anche detto MPF (fattore che promuove la mitosi). Questo complesso, tramite la fosforilazione dei vari substrati proteici e la loro conseguente attivazione o inibizione, stimola vari eventi mitotici:

- La degradazione dell'involucro nucleare
- La condensazione del cromosoma
- La formazione del fuso mitotico
- La degradazione di proteine bersaglio

Dagli esperimenti sul lievito *S. Pombe* sul controllo del ciclo cellulare, che sono valse il premio nobel, si è osservato che la concentrazione delle cicline fluttua appunto ciclicamente, crollando drasticamente quando la cellula entra in mitosi.

La regolazione di un complesso mitotico Cdk-ciclina non coinvolge solamente l'attivazione della chinasi da parte della ciclina, ma anche l'aggiunta di gruppi fosfato inibitori e attivatori. Infatti, quando la Cdk e la ciclina mitotiche si legano, formano inizialmente un complesso inattivo. Successivamente due gruppi fosfato sono aggiunti alla molecole Cdk da enzimi detti "chinasi inibitorie". Poi un gruppo fosfato attivatore è aggiunto da una "chinasi attivatrice", ma la Cdk rimane inattiva finché sono presenti i gruppi fosfato inibitori. Infine una fosfatasi rimuove i gruppi fosfato inibitori, portando all'attivazione del complesso Cdk-ciclina. S'instaura quindi un meccanismo di retroazione positiva: il complesso mitotico Cdk-ciclina attivato stimola la fosfatasi, causando un'accelerazione del processo di attivazione.

Le cellule eucariotiche formano quattro principali complessi ciclina-Cdk (G<sub>1</sub>-Cdk, G<sub>1</sub>/S-Cdk, S-Cdk e M-Cdk): ognuno di questi complessi fosforila un diverso gruppo di proteine. Per cui nelle diverse fasi del ciclo cellulare vengono espresse cicline diverse: G<sub>1</sub>-Cdk prepara la cellula a passare dalla fase G<sub>1</sub> alla fase S, catalizzando la fosforilazione della proteina Rb. mentre G<sub>1</sub>/S-Cdk prepara la cellula a iniziare la replicazione del DNA. S-Cdk determina l'avvio della replicazione del DNA. M-Cdk promuove gli eventi della mitosi, cioè la condensazione dei cromosomi, la disgregazione dell'involucro nucleare e la formazione del fuso mitotico catalizzando le proteine che vi sono coinvolte.

### Complesso che promuove l'anafase (APC)

M-Cdk è anche responsabile dell'attivazione di un altro complesso enzimatico, il complesso che promuove l'anafase (APC), verso la fine della metafase. L'APC inizia l'anafase promuovendo la degradazione delle proteine (tramite proteasoma) che tengono uniti i cromatidi fratelli nel corso

della metafase; funziona quindi come un ubiquitina ligasi. Indirizza la securina e la ciclina mitotica alla degradazione. La distruzione della securina permette alle separasi di tagliare le coesione che tengono uniti in cromatidi fratelli. Di conseguenza, i cromatidi fratelli si separano in due cromosomi distinti. A questo punto, la ciclina viene degradata in modo che i suoi livelli diventino trascurabili e l'attività di M-Cdk crolla, inducendo la citocinesi, la decondensazione dei cromosomi e la riformazione dell'involucro nucleare. Il complesso mpf è la ciclina con la sua kinasi specifica.

### Transizione g1-s

Questo checkpoint è controllato principalmente dalle sostanze nutritive e dai fattori di crescita, che, se presenti, attivano il complesso Cdk4/6-ciclina D. In assenza di segnali che promuovono la proliferazione cellulare, quali ad esempio fattori di crescita, pRb (proteina del retinoblastoma, ha la funzione di bloccare la cellula in uno stadio del ciclo cellulare prevenendone errate o dannose divisioni) non è fosforilata dai complessi Cdk-ciclina e può legare il fattore di trascrizione E2F-DPI (il quale promuove la trascrizione di geni codificanti le proteine necessarie per la duplicazione del DNA cellulare). In questo modo pRb posiziona sui promotori legati da E2F-DPI enzimi modificatori della cromatina quali le HDAC (istoni deacetilasi) che causano la repressione della trascrizione a causa del compatimento locale della cromatina. Questa condizione è quella di una cellula nella fase G0 del ciclo cellulare. Segnali che portano all'attivazione del complesso Cdk-ciclina, ovvero fattori di crescita e disponibilità di nutrienti, innescano la fosforilazione di pRb ed il suo distacco da E2F-DPI. In questo modo la cromatina è meno compatta e l'rna polimerasi può iniziare a trascrivere i geni sotto il controllo di E2F-DPI.

Le cellule in coltura necessitano i giusti nutrienti ma anche i fattori di crescita, che insieme sono in grado di attivare la trascrizione dei geni responsabili della transizione g1-s, completando poi il ciclo per poi ricominciare. In vitro o in vivo le cellule arrestano la propria replicazione quando raggiungono il contatto con altre, cioè per inibizione da contatto. Ciò avviene quando si formano le prime adesioni cellulari, che hanno quindi anche funzione di segnalazione.

Tutti questi controlli saltano nel caso della cellula tumorale.

### Controllo del ciclo cellulare: fattori di crescita (via ras)

I fattori di crescita, proteine capaci di stimolare la proliferazione e il differenziamento cellulare, sono tipiche molecole segnale usate per la comunicazione tra le cellule di un organismo; ad esempio le citochine (molecole infiammatorie) o ormoni che si legano a specifici recettori sulla membrana cellulare dei loro target. La funzione principale dei fattori di crescita è il controllo esterno del ciclo cellulare,

mediante l'abbandono della quiescenza cellulare (fase G0) e l'entrata della cellula in fase G1 (di crescita). Ma questa non è la loro unica funzione; infatti regolano l'entrata in mitosi, la sopravvivenza cellulare, la migrazione e il differenziamento cellulari. Insieme alla proliferazione essi promuovono sempre contemporaneamente il differenziamento e la maturazione (infatti una proliferazione senza differenziamento significa l'insorgenza d'un tumore). Per essere riconosciuti dalla cellula richiedono vari altri fattori che ne portano il "messaggio" nel nucleo al fine di superare un determinato checkpoint del controllo cellulare. I fattori, quando presenti, si legano ad una proteina transmembrana che funge da recettore, la quale attiva un'altra proteina detta SOS tramite fosforilazione di vari fattori proteici. SOS si lega a ras attivandola, poiché sostituisce la gdp che vi era precedentemente legata con gtp. Quindi si verifica l'attivazione di una cascata di proteine chinasi citoplasmatiche (Raf, Mek, e MAP chinasi, o MAPK), con la seguente attivazione o produzione di fattori trascrizioni nucleari (Ets, Jun, Fos, Myc, E2F). Pertanto comincia la sintesi di molecole di ciclina e di Cdk. I complessi Cdk-ciclina che si formano catalizzano la fosforilazione di Rb e quindi inducono il passaggio da g1 a s. Fattore di crescita si lega ad una proteina transmembrana, attivando una cascata di segnali... che porta ai vari effetti, come rilassamento cromatina...

L'incapacità di fare controlli della cellula tumorale è perché sono mutati i... Ogni punto di controllo ha quindi il suo complesso ciclina chinasi. La chinasi non viene mai degradata in funzione del ciclo cellulare come la ciclina, anche se poi ha una sua emivita e quindi viene eliminata.

### Evoluzione della mitosi

I prodotti finali della scissione binaria e della mitosi sono uguali, cloni della cellula madre, anche se i passaggi intermedi sono diversi. Sono state scoperte forme intermedie di mitosi, quindi si suppone che questo processo di riproduzione sia un'evoluzione della scissione binaria, dovuta alla comparsa del nucleo negli eucarioti. Nei dinoflagellati, protisti unicellulari, si forma un fuso mitotico extracellulare con due strutture contrattili, una sulla membrana cellulare e una sul nucleo. Invece in alcuni lieviti l'involucro nucleare rimane intatto durante la divisione cellulare e si forma un fuso mitotico all'interno del nucleo stesso.

Le cellule somatiche si dividono per mitosi. Giulio Bizzozzero (1846-1901, Professore di Patologia all'Università di Torino) suddivise i tessuti in:

- labili: alcune cellule si dividono attivamente con fase G1 breve, mentre altre seguono la via del differenziamento cellulare e poi la morte (es. cellule epiteliali). Sono tessuti in continuo ricambio, quindi le cellule presentano un ciclo che non si arresta mai.
- stabili: le cellule permangono per anni in fase G1 e vanno incontro a divisione cellulare solo se stimolate da particolari fattori, come un danno (es. cellule epatiche)

• perenni: le cellule, raggiunta la crescita, non si dividono mai (es. neuroni)  
 Questa divisione datata è stata stravolta da Sir Martin John Evans, che nel 1981 scoprì le cellule staminali murine. Infatti le cellule somatiche già differenziate non si dividono più, invece quelle non ancora specializzate (staminali) sì. Nel 1998 James Thomas e colleghi riuscirono ad ottenere la prima linea di cellule staminali, ricavate da embrioni umani. Si è osservato che nell'essere umano adulto le cellule che vanno incontro a divisione sono solamente le staminali. Queste cellule sono presenti in quantità diverse in ogni tessuto; ciò influenza la possibilità di ricambio del tessuto interessato. Sono state trovate anche nel tessuto nervoso ma in bassa concentrazione. Sir Evans ha inoltre progettato il topo knockout (topo geneticamente modificato in cui è soppressa, a scopo di studio, l'espressione di un determinato gene) e ideato la tecnica del gene targeting (tecnica biotecnologica che si serve della ricombinazione omologa, un processo ubiquitario che avviene grazie all'azione di ricombinasi endogene presenti nelle cellule, per modificare un gene).

Quindi attualmente la classificazione prevede:

- cellule perenni, cioè già differenziate (neuroni, muscolari cardiache).
- cellule stabili (epatociti, linfociti T)
- cellule che compiono continuamente il ciclo cellulare (cellule staminali)

Per poter essere definite staminali le cellule devono possedere due proprietà: autorinnovamento e potenza.

L'autorinnovamento è la capacità delle cellule di compiere un illimitato numero di cicli replicativi senza modificare il proprio stadio differenziativo.

Una cellula staminale può realizzare l'autorinnovamento in due modi: tramite la divisione asimmetrica obbligata oppure tramite differenziamento stocastico. Nel primo caso una cellula staminale origina un'altra cellula staminale e una cellula destinata a differenziarsi; nel secondo caso si tratta di una popolazione di cellule staminali che si conserva poiché esiste un numero pressoché uguale di staminali che generano altre due staminali replicandosi, accanto ad altre staminali che invece generano due cellule destinate a differenziarsi. La potenza è invece la capacità di originare una o più linee (o tipi) cellulari tramite il differenziamento.

Le staminali possono essere:

- totipotenti (come lo zigote, l'unica cellula totipotente dei mammiferi): possono svilupparsi in un intero organismo specializzandosi in qualsiasi tessuto, compresi quelli extraembrionali (ad esempio la placenta). Già fra la quarta e la terza divisione cellulare, queste cellule iniziano a perdere la loro totipotenza; nell'uomo questo momento corrisponde alla formazione della morula.
- pluripotenti: sono in grado di specializzarsi in cellule appartenenti ai tre foglietti embrionali, cioè tutti i tipi di cellule di un soggetto adulto eccetto quelle extraembrionali.
- multipotenti: note anche come cellule progenitrici, sono in grado di differenziarsi in un numero limitato di lignaggi cellulari (si

definisce lignaggio cellulare l'insieme delle cellule specializzate che derivano da una cellula madre originale). Sono in grado di generare tutti i tipi di cellule che compongono un determinato tessuto. Tipico esempio di cellule staminali multipotenti sono le cellule ematopoietiche (le cellule staminali del sangue); le cellule staminali multipotenti sono quindi cellule continuamente impegnate in una specifica funzione tissutale.

- oligopotenti: cellule che sono in grado di differenziarsi soltanto in alcuni tipi di cellule che compongono un determinato tessuto. Tipico esempio sono le cellule staminali vascolari che formano la parete muscolare dei vasi sanguigni.
- unipotenti: le meno versatili. Sono infatti in grado di differenziarsi in un solo tipo di cellule. Classico esempio di cellula staminale unipotente è l'epatocita; gli epatociti, ovvero le cellule del fegato, sono per esempio in grado di ricostruire parte dell'organo nel caso di asportazione, ma non possono formare altri tipi di tessuto. Altro esempio sono gli spermatogoni, che per differenziamento tramite meiosi formano gli spermatozoi.

Le staminali pluripotenti in replicazione vanno incontro a mitosi asimmetrica, generando due cellule figlie: una delle due conserva la staminalità e la pluripotenza mentre l'altra, diventata una cellula progenitrice, va incontro a differenziamento dividendosi nuovamente. In questo modo cambia l'espressione dei suoi geni e si trasforma in cellule specializzate. Le cellule differenziate entrano in quiescenza finché non terminano la loro vita e muoiono.

La nicchia staminale, che si ritrova ad esempio nel tessuto epiteliale, è il microambiente che si trova attorno alle cellule staminali, il quale fornisce supporto e segnali che regolano i processi di auto-rigenerazione e differenziamento. Le nicchie staminali sono in quantità diversa a seconda dei tessuti; ve ne sono un numero discreto ad esempio nel midollo e nella pelle. Le nicchie staminali sono poche nel muscolo scheletrico come nel cervello e le staminali presenti sono dette cellule satelliti. La staminale in coltura mantiene per qualche tempo la sua proprietà.