

DOI: 10.13376/j.cblls/2016010

文章编号: 1004-0374(2016)01-0077-08

微管解聚蛋白Stathmin的研究进展

韩改净, 赵晓航, 许 杨*

(中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室, 北京 100021)

摘要: 微管解聚蛋白 Stathmin 属于微管不稳定调节蛋白家族成员之一, 具有促进微管解聚活性。Stathmin 通过与细胞内多种蛋白质相互作用, 参与细胞生命过程, 包括调控细胞周期、细胞运动、细胞内信号转导、胞内物质运输等。Stathmin 由蛋白激酶, 如 MAPK、CDK 等磷酸化调控, 在微管解聚中发挥重要作用。研究证实 Stathmin 的高表达与食管癌的发生发展, 对作用于微管的化疗药物的疗效相关。现就 Stathmin 的结构特点、生物学功能、与其他分子的相互作用, 及其与食管癌相关等方面的研究进展做一综述。

关键词: Stathmin; 微管; 食管癌

中图分类号: R730.5; R735.1

文献标志码: A

Advance in microtubule depolymerization protein--Stathmin

HAN Gai-Jing, ZHAO Xiao-Hang, XU Yang*

(State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute,
Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Abstract: Stathmin, a microtubule depolymerization protein, belongs to the microtubule-destabilizing protein family. It can interact with a variety of intracellular proteins to participate in the regulation of cell cycle, cell migration, signal transduction and transporter. Stathmin can be phosphorylated by a variety of intracellular kinases such as MAPK, CDK, which regulates depolymerization of microtubule. It has been confirmed that overexpression of Stathmin is associated with tumorigenesis and development of cancer, therapeutic response of anti-microtubule drugs. In this review, the biological characteristics of Stathmin, its interaction with other molecules, and relationship with esophageal cancer were described.

Key words: Stathmin; microtubule; esophageal cancer

微管在细胞内发挥重要支架、胞内物质运输、细胞周期及分裂等重要生物功能。Stathmin 家族是一类 C 端螺旋结构域高度保守的磷酸化蛋白, 调控微管的稳定性, 该蛋白家族主要包括 4 个成员: Stathmin 1、SCG10 (superior cervical ganglion 10)、SCLIP (SCG10-like protein) 和 RB3, 它们具有共同的 Stathmin 样结构域 (stathmin-like-domain, SLD)^[1]。Schubart 等^[2-3]最早采用二维电泳发现的一种相对分子质量为 1.6×10^4 的磷酸化蛋白质, 后期命名为 Stathmin^[4]。Stathmin 1 又称为 p17、p19、Metablastin、Prosolin、白血病相关磷酸化蛋白 p18、Op18 (oncoprotein 18, Op18) 等, 是一种普遍存在于细胞浆的磷酸化蛋白。Stathmin 通过结合 α/β 微管蛋白异二聚体发挥

解聚微管的生物功能, Stathmin 调节微管稳定性在细胞生命过程中发挥重要作用, 包括调控细胞周期、分化、凋亡、运动等。目前已证实 Stathmin 可与细胞内多种蛋白质相互作用, 如 MAPK3、CDK1、AURKB 等, 参与胞内多条信号通路^[5-9]。Stathmin 蛋白在多种恶性肿瘤中高表达, 其表达对肿瘤的发生发展、抗微管类化疗药物的敏感性及肿瘤患者生

收稿日期: 2015-07-02; 修回日期: 2015-08-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(81372385); 国家高技术研究发展计划(“863”计划)(2012AA02A503, 2012AA020206)

*通信作者: E-mail: xuyang@cicams.ac.cn; Tel: 010-87788404

存预后具有重要影响^[10-13]。

1 Stathmin的分子特征及转录调控

STMN1 基因位于1号染色体 p36.11, 包含4个外显子, 转录 mRNA 为 1 170 bp, 其编码蛋白含 149 个氨基酸, 相对分子质量为 1.9×10^4 , 该蛋白主要分布于细胞骨架和细胞浆。其他家族蛋白, 包括 SCG10、SLIC 和 RB3, 分别定位于不同的染色体。*STMN2* 基因, 又称为 SCG10, 位于8号染色体 q21.13, 其编码蛋白含 179 个氨基酸, 相对分子质量为 2.08×10^4 。*STMN3* 基因, 又称为 SCLIP, 位于20号染色体 q13.3, 其编码蛋白含 180 个氨基酸, 相对分子质量为 2.1×10^4 。*STMN4* 基因, 又称为 RB3, 位于8号染色体 p21.2, 其编码蛋白含 189 个氨基酸, 相对分子质量为 2.2×10^4 , 由于选择性剪切, 具有4种亚型。

依据 UniProtKB/Swiss-Prot 提供的 Stathmin 家族蛋白信息和文献调研, 绘制的 Stathmin 家族蛋白结构简图如图1所示, Stathmin1 蛋白由1个N端发夹结构、1个脯氨酸富集结构域 (proline rich domain, PRD) 和2个微管蛋白结合结构域 (tubulin binding repeats, TBR1 和 TBR2) 组成。Stathmin 蛋白核心部分位于 44~138 氨基酸之间, 形成2个 α -

螺旋结构, 构成 TBR 结构域, TBR 结构域通过与 α/β 微管蛋白异源二聚体结合, 阻止 α 微管蛋白在微管末端的结合, 促进微管解聚并抑制微管合成^[14-16], 如图2所示。Stathmin 家族蛋白具有相似的 C 端 Stathmin 样结构域 (SLD), 其他家族蛋白 SCG10、SLIC 和 RB3 的 N 端包含延伸的膜锚定结构域, 可与细胞膜或高尔基体膜结合^[1]。

Stathmin 是一种广泛表达的胞浆蛋白, 在细胞内主要分布于细胞骨架, 细胞核和细胞浆^[9]。1982年, 研究人员首次在胰岛瘤和脑垂体里发现一种 Ca^{2+} 和 cAMP 依赖的激酶磷酸化蛋白, 其可调控胞外信号分子的转导, 相对分子质量为 1.9×10^4 , 随后命名 Stathmin^[2-3,17]。研究证实在胚胎期的脑组织、卵巢、滋养层、骨髓和眼中, 均可见 Stathmin 转录水平表达。在人类神经系统, 如脑和脊髓等组织中可见 Stathmin 过表达, 而免疫系统、消化道及肌肉组织中可见表达^[17]。在白血病、淋巴瘤、神经细胞瘤、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌和肺癌等恶性肿瘤组织中 Stathmin 蛋白表达升高^[15,18-20]。

STMN1 基因的转录主要由 *STMN1* 基因 5' 端的 2 个 AP-2 位点, 5 个 GC 盒子, 4 个 E2F 结合位点调控^[21]。E2F 通过作用 *STMN1* 的启动子上, 调控 *STMN1* 的转录。Polager 和 Ginsberg^[22] 研究发现,

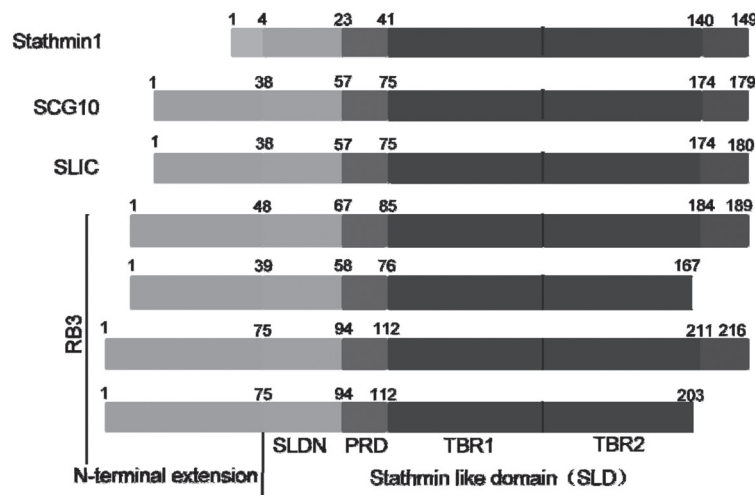


图1 Stathmin家族蛋白结构域图示



图2 Stathmin与微管蛋白的结合模式图

E2F 功能缺失可导致 Stathmin 与 AIM-1 的表达降低, 抑制细胞进入细胞周期。Chen 等^[21] 在肝细胞肝癌的研究中发现, 敲降 E2F1 基因的表达, 可同时降低 E2F1 和 Stathmin 的 mRNA 和蛋白水平; E2F1 通过与转录因子 DP-1 (TFDP-1) 形成异源二聚体,

增强与 DNA 的结合能力和转录活性; 外源过表达 E2F1 和 TFDP-1, 显著增加 Stathmin 转录和蛋白表达水平; E2F1 结合位点突变, 降低 Stathmin 的转录表达。肺腺癌细胞 A549 中外源表达 Erg1 蛋白, *STMN* 基因启动子活性明显降低, Stathmin 转录和蛋白表达水平随之降低, 因此, Erg1 是一个新的调节 Stathmin 的转录因子^[23]。

2 Stathmin 的生物功能

2.1 Stathmin 调控微管稳定性

细胞骨架是由细胞膜内侧和细胞核间构成的一种纤维状蛋白基质, 包括微丝、微管和中间纤维。其中微管由 α 和 β 微管蛋白形成聚合状态组成, 由 α/β 异源二聚体组装形成原纤维, 12~15 个原纤维侧翼排列形成微管结构, 参与细胞内多种生命过程, 包括细胞内的物质运输、蛋白质合成、细胞内信号转导、染色体分离、细胞内分子的定位、细胞的极性、调控细胞的收缩、离子通道调节和受体的再循环等^[24]。Stathmin 是一种 C 端螺旋结构域高度保守的磷酸化蛋白, 通过与 α/β 微管蛋白结合, 促进微管解聚并抑制微管合成, 调控微管的稳定性。Stathmin 解聚微管的功能受其磷酸化水平的调节, 去磷酸化的 Stathmin 可有效与 α/β 微管蛋白结合, 形成三元复合物 (Stathmin- α/β 微管蛋白)。目前研究发现, Stathmin 可与 2 个 α/β 异源二聚体结合, 形成稳定的 T2S 复合物 (图 2), 发挥解聚微管的功能。当 Stathmin 形成 T2S 复合物后, 细胞内 GTP 酶的活性增强, GTP 水解加快, 促进 T2S 复合物由微管原纤维上脱离^[15, 25-27]。Gupta 等^[25] 研究发现, Stathmin 的 N 端发夹结构与 α 微管蛋白结合, 有效隔断 T2S 复合物与微管原纤维的结合, 进一步阻断原纤维末端 α/β 异二聚体的组装, 促进微管解聚。

Stathmin 蛋白 N 端包含 4 个磷酸化位点, 受多种激酶调控, 包括钙离子依赖激酶 (CaM)、MAPK、PKA、CDCs 和 Aurora 等激酶。研究证实 CaM 激酶识别 Stathmin 蛋白的 Ser16 位点; 细胞在应激状态和生长分化条件下, JNK (c-Jun N-terminal kinase)、MAPK (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 主要识别 Stathmin 蛋白的 Ser25 位点; CDC2 和 CDK2 (cyclin-dependent kinase 2) 识别 Ser38; PKA 激酶的主要识别位点为 Ser63; Aurora 可同时识别 Stathmin 蛋白的 Ser63 和 Ser16 位点。当 Stathmin 发生磷酸化后, T2S 复合体解体, 释放微管二聚体, Stathmin 结合 α/β 微管蛋白能力减弱, 抑制了 Stathmin 蛋白

解聚微管的功能, 从而促进了微管的形成和延伸^[6, 28-31]。Kuntziger 等^[32] 在非洲爪蟾的精子中发现 Stathmin 蛋白 Ser16 的磷酸化促进中心体微管的组装, 微管从中心体逐步延伸。综上所述, 去磷酸化的 Stathmin 促进微管解聚, 磷酸化的 Stathmin 蛋白促进微管聚合, 因此, Stathmin 的磷酸化在调控微管的稳定性中发挥重要作用。

2.2 Stathmin 参与细胞周期的调控

有丝分裂发生的特点是纺锤体染色体出现, 姐妹染色单体被平均分配到 2 个子细胞, 纺锤体微管通过着丝粒附着到染色体上, 在有丝分裂后期微管的解聚将姐妹染色单体拉向子细胞的两极^[30]。在有丝分裂过程中, Stathmin 蛋白的 4 个丝氨酸位点发生有序的磷酸化和去磷酸化, 确保微管正确的解聚和组装, 完成纺锤体的生物功能, 姐妹染色单体正确分配到子细胞中^[33]。细胞在 G₁ 期时, MAPK 磷酸化 Stathmin 蛋白的 Ser25 位点。细胞进入 S 期, CDK2 (cyclin-dependent kinase 2) 可磷酸化 Stathmin 蛋白 Ser38 位点, 磷酸化 Ser25 和 Ser38 对 Stathmin 蛋白结合游离微管蛋白影响不大, 微管缩短趋势无显著改变^[6, 15, 24]。当细胞进入 M 期, Aurora 激酶可将 Stathmin 蛋白的 Ser63 和 Ser16 位点磷酸化, 显著降低了 Stathmin 蛋白结合游离微管蛋白的能力, Ser63 和 Ser16 位点磷酸化促进了微管形成和延伸, 调节纺锤体微管的功能。当细胞完成有丝分裂, 进入 G₀ 期, 磷酸化 Stathmin 在 PP1 (protein phosphatase 1, PP1)、PP2A 和 PP2B 的作用下水解 Stathmin 蛋白的磷酸基团, 促进 Stathmin 蛋白与 2 个 α/β 异二聚体结合, 抑制微管聚合, 加速微管解聚, 调控微管的稳定性^[6, 15, 29, 34]。综上所述, Stathmin 不同位点的磷酸化和去磷酸化, 促进细胞有丝分裂纺锤体微管的组装和解聚, 参与调控有丝分裂生物学过程 (图 3)。

在白血病、淋巴瘤、卵巢癌等恶性肿瘤组织中 Stathmin 表达升高^[35-37]。Stathmin 低表达或过表达会导致微管动态稳定失衡, 造成纺锤体组装异常, 干扰细胞周期^[38]。Iancu 等^[39] 报道, 运用反义寡核苷酸抑制 K562 细胞中 Stathmin 表达, 显著增加了 K562 细胞中的多聚微管蛋白比例, 导致有丝分裂纺锤体异常。Silva 和 Cassimeris^[31] 研究发现, 在 HeLa 细胞中敲降 Stathmin 表达, 降低了 CDC25、Aurora A 和 Plk1 激酶活性, 延迟细胞进入有丝分裂期的中期, 细胞阻滞于 G₂/M 期。他们还发现, 由于 Aurora A 和 Plk1 参与中心体的分离和纺锤体

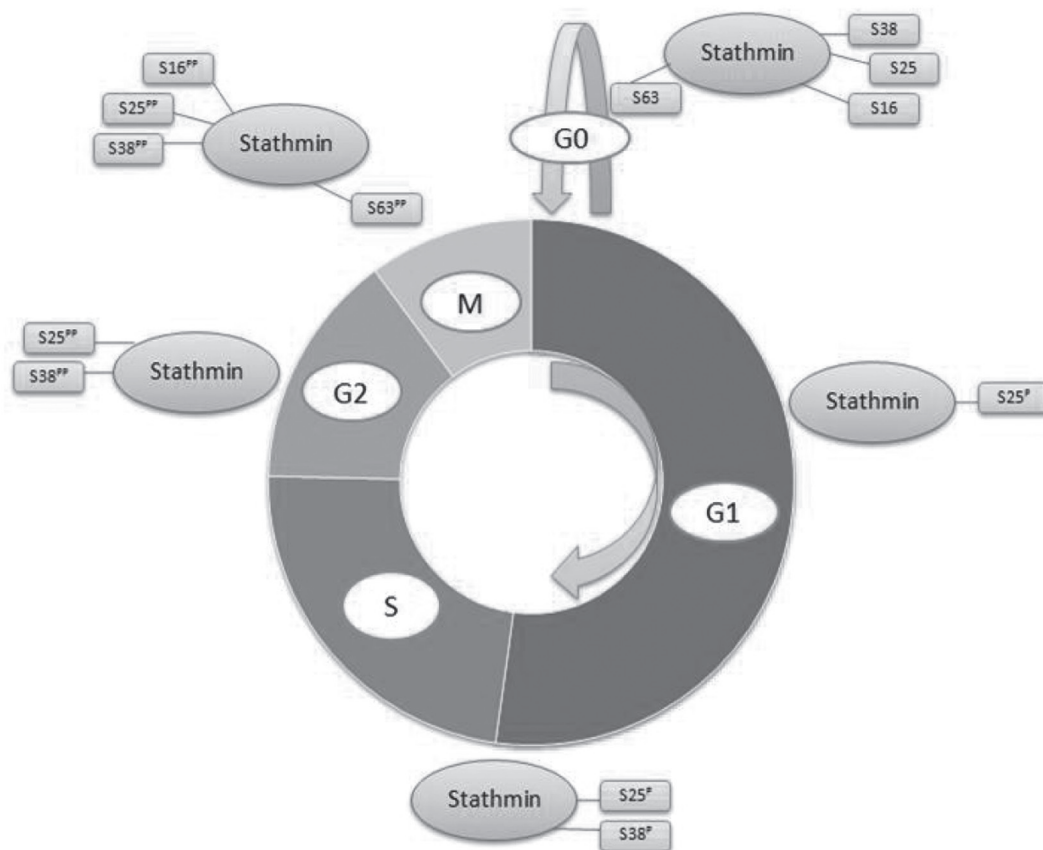


图3 细胞周期过程中Stathmin的磷酸化状态

极性的形成, Stathmin 通过调控微管动态, 影响 Aurora A 和 Plk1 激酶在中心体上的定位和活性, 进而调控有丝分裂起始。

用 PP1 和 PP2A 蛋白磷酸酶抑制剂处理细胞, 显著增加磷酸化 Stathmin 的水平, 明显增加聚合型微管蛋白与游离微管蛋白的比值, 导致纺锤体组装异常, 细胞停滞在细胞周期的中期和后期^[40]。上述研究表明, Stathmin 通过激酶和蛋白磷酸酶协同调控微管稳定性, 进而参与细胞有丝分裂调节。

2.3 Stathmin 泛素化降解机制

细胞内 Stathmin 蛋白主要依赖泛素化途径通过蛋白酶体降解, Stathmin 蛋白具有 Lys9、Lys29、Lys52、Lys70、Lys85、Lys95、Lys119、Lys137、Lys140 多个赖氨酸的位点。最近研究发现一种具有 E3 泛素连接酶活性的环指蛋白 Rlim, 通过与 Stathmin 相互作用, 介导 Stathmin 蛋白泛素化降解^[41-42]。采用免疫共沉淀和 GST-pull down 实验确定了 E3 泛素连接酶 Rlim 与 Stathmin 物理相互作用; 而敲降内源性 Rlim 的表达, 显著增加了细胞内 Stathmin 的水平, 影响了细胞增殖和细胞周期进程。

外源过表达 Rlim, 促进细胞内蛋白酶体介导的 Stathmin 蛋白泛素化降解, G₂ 期细胞数量显著增加。上述研究表明, Stathmin 蛋白通过与 Rlim E3 连接酶结合, 促进 Stathmin 泛素化, 并通过蛋白酶体途径降解, 揭示了 Stathmin-Rlim 途径负调控 Stathmin 蛋白水平, 调节细胞微管聚合, 影响肿瘤细胞的细胞周期及恶性表型的分子机理。依据 STRING 网站关于蛋白质 - 蛋白质相互作用网络的调研显示, Stathmin 相互作用的蛋白中, 包含多个泛素蛋白 C (ubiquitin C, UBC) 和泛素蛋白 4 (ubiquitin 4, UBQLIN4), 提示细胞内 Stathmin 泛素降解途径还有待进一步的研究挖掘, 从而清晰诠释 Stathmin-E3 连接酶介导的泛素降解途径网络调控的分子机理。

3 Stathmin 相互作用蛋白

依据 STRING 网站关于蛋白质 - 蛋白质相互作用网络生物信息检索提示, Stathmin 蛋白与细胞内的多种蛋白相互作用 (图 4), 主要为 3 大类, 包括激酶、微管蛋白和泛素等。与 Stathmin 相互作用的激酶包括 MAPK3 (mitogen-activated protein kinase 3)、

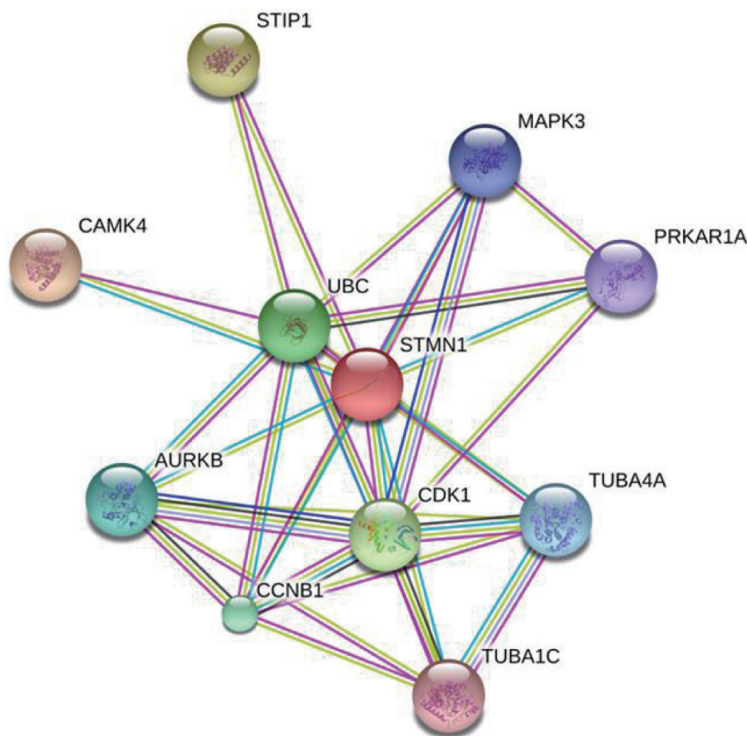


图4 Stathmin相互作用蛋白网络图^[43]

CDK1 (cyclin-dependent kinase 1)、CCNB1 (cyclin B1)、STIP1 (stress-induced-phosphoprotein 1)、AURKB (aurora kinase B)、CAMK4 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV); 微管蛋白包括 TUBA4A 和 TUBA1C; 泛素包括 UBC (ubiquitin C)。与 Stathmin 相互作用的蛋白激酶主要调控 Stathmin 的磷酸化和去磷酸化, 主要发挥 Stathmin 蛋白调节微管解聚和组装的生物功能。

另有文献报道 CKIs、STAT3、PI3K 等也与 Stathmin 相互作用。细胞周期蛋白依赖激酶抑制子 (CKI/p27^{kip1}) 可与 Stathmin 蛋白结合, 通过抑制 Stathmin 蛋白微管解聚功能, 调控肿瘤细胞的增殖和移行。当外源过表达 p27kip1 蛋白时, p27 蛋白在胞浆与 Stathmin 结合。免疫共沉淀实验发现, 野生型的 p27 蛋白可与 Stathmin 第 25~149 位氨基酸相互作用, 竞争抑制 Stathmin 与微管蛋白的结合, 促进微管聚合, 进而抑制细胞的移行。相反, 敲降 p27kip1 蛋白促进肿瘤细胞的移行能力^[17,44-45]。上述研究表明, p27kip1 通过竞争 Stathmin 蛋白 TBR1/2 结构域与微管蛋白二聚体结合, 增强微管组装聚合的功能。胞浆中的 STAT3 蛋白亦可与 Stathmin 的 TBR1/2 结构域结合, 拮抗 Stathmin 与 α/β 微管蛋白结合, 抑制 Stathmin 的微管解聚活性, 促进细胞

微管聚合, 调控细胞骨架微管的动态平衡^[46-48]。上述研究表明多种蛋白分子通过与 Stathmin 的 C 端竞争结合, 参与调控细胞骨架微管的稳定性及肿瘤细胞恶性表型的生物功能。

4 Stathmin表达与食管癌相关研究

Stathmin 在包括胃癌、鼻咽癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、乳腺癌、食管癌等多种人类癌症的发生发展中起重要作用。Stathmin 的高表达与肿瘤的恶性分化、体积大小以及肿瘤细胞的侵袭转移能力等相关^[13,49-52]。

Stathmin 在食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 的组织 and 细胞中高表达。过表达 Stathmin 使 ESCC 细胞对微管相关的化疗药物, 如紫杉醇、长春花碱等产生耐药性^[35,53]。通过慢病毒转染食管癌细胞系 Eca109 和 TE-1, 获得低表达 Stathmin 的细胞系, 用紫杉醇和长春花碱处理 Stathmin 敲降细胞与正常细胞, 发现敲降 Stathmin 之后 Eca109 和 TE-1 细胞分别对紫杉醇的敏感性提高了 191.4 和 179.3 倍, 对长春花碱的敏感性提高了 21.3 和 28.4 倍。通过流式分析发现, 与正常细胞对比, 敲降 Stathmin 后 Eca109 和 TE-1 细胞周期停滞在 G₂/M 期, 并且经紫杉醇或者长春花碱处理

后, Stathmin 敲降细胞停滞在 G₂/M 期的细胞数目急剧增多, 同时凋亡细胞的数目也增多。抑制 Stathmin 的表达并联合紫杉醇处理 ESCC 细胞, 可以改变细胞的生物学行为, 如细胞的增殖变慢、细胞分裂受到抑制、细胞体积增大^[10,12,35,54]。临床前研究证明, 在乳腺癌、前列腺癌、成视网膜细胞瘤等肿瘤中, Stathmin 的蛋白水平是紫杉醇治疗效果的预测标志^[13,51-52]。上述研究说明过表达 Stathmin 可增强食管癌细胞对化疗药物的耐药性。

Akhtar 等^[55]通过免疫印迹和免疫组化等方法在 63 例食管腺癌组织样本中检测到 31 例 Stathmin 高表达, 其表达与食管腺癌淋巴结转移相关, 抑制 Stathmin 的表达可以逆转食管腺癌的恶性表型 ($P < 0.05$)。研究人员通过免疫组化和免疫印迹的方法在 174 例 ESCC 患者的组织样本中检测到 100 例 Stathmin 表达水平升高, 统计学分析显示, Stathmin 表达水平升高增加了食管癌患者淋巴结转移风险 ($P = 0.003$), 患者的预后较差^[54]。Zhao 等^[56]应用 ELISA 检测, 发现食管癌患者血清 Stathmin 水平升高与食管癌淋巴转移相关。上述结果说明 Stathmin 与食管癌的侵袭转移相关, Stathmin 可作为食管癌淋巴结转移的候选标志分子。目前关于 Stathmin 如何促进食管癌淋巴结转移的分子机制尚不明确, 有待进一步的研究。

5 展望

Stathmin 在恶性肿瘤细胞中高表达, 在肿瘤的发生发展、侵袭转移和化疗耐药等方面发挥重要作用。去磷酸化的 Stathmin 蛋白通过 TBR1/2 结构域与 $\alpha\beta$ 微管蛋白结合, 抑制微管末端延伸, 调节微管解聚, 参与调控细胞周期, 促进细胞运动和肿瘤的侵袭转移。Stathmin 的磷酸化和泛素化途径调控 Stathmin 微管解聚活性。目前, 已有研究将 Stathmin 作为抗肿瘤治疗靶点, 今后亦可拓展针对靶向 Stathmin 蛋白的相关激酶、磷酸酶和泛素化途径等开展肿瘤靶向治疗, 这将为改善肿瘤治疗及增强化疗疗效等治疗策略开辟新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Lachkar S, Lebois M, Steinmetz MO, et al. *Drosophila* stathmins bind tubulin heterodimers with high and variable stoichiometries. *J Biol Chem*, 2010, 285: 11667-80
- [2] Schubart UK. Regulation of protein phosphorylation in hamster insulinoma cells. Identification of Ca²⁺ regulated cytoskeletal and cAMP-regulated cytosolic phosphoproteins by two-dimensional electrophoresis. *J Biol Chem*, 1982, 257: 12231-8
- [3] Schubart UK, Alago W Jr, Danoff A. Properties of p19, a novel cAMP-dependent protein kinase substrate protein purified from bovine brain. *J Biol Chem*, 1987, 262: 11871-7
- [4] Sobel A, Bouterin MC, Beretta L, et al. Intracellular substrates for extracellular signaling. Characterization of a ubiquitous, neuron-enriched phosphoprotein (stathmin). *J Biol Chem*, 1989, 264: 3765-72
- [5] Gadea BB, Ruderman JV. Aurora B is required for mitotic chromatin-induced phosphorylation of Op18/Stathmin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 4493-8
- [6] Hu JY, Chu ZG, Han J, et al. The p38/MAPK pathway regulates microtubule polymerization through phosphorylation of MAP4 and Op18 in hypoxic cells. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67: 321-33
- [7] Hsieh SY, Huang SF, Yu MC, et al. Stathmin1 overexpression associated with polyploidy, tumor-cell invasion, early recurrence, and poor prognosis in human hepatoma. *Mol Carcinog*, 2010, 49: 476-87
- [8] Schubart UK, Xu J, Fan W, et al. Widespread differentiation stage-specific expression of the gene encoding phosphoprotein p19 (metablastin) in mammalian cells. *Differentiation*, 1992, 51: 21-32
- [9] Rana S, Maples PB, Senzer N, et al. Stathmin 1: a novel therapeutic target for anticancer activity. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8: 1461-70
- [10] Wang S, Akhtar J, Wang Z. Anti-STMN1 therapy improves sensitivity to antimicrotubule drugs in esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*, 2015, 36: 7797-806
- [11] Hassan MK, Watari H, Mitamura T, et al. P18/Stathmin1 is regulated by miR-31 in ovarian cancer in response to taxane. *Oncoscience*, 2015, 2: 294-308
- [12] Feng W, Xiaoyan X, Xuan Y, et al. Silencing stathmin-modulating efficiency of chemotherapy for esophageal squamous cell cancer with paclitaxel. *Cancer Gene Ther*, 2015, 22: 115-21
- [13] Werner HM, Trovik J, Halle MK, et al. Stathmin protein level, a potential predictive marker for taxane treatment response in endometrial cancer. *PLoS One*, 2014, 9: e90141
- [14] Chui AJ, Lopez CJ, Brooks EK, et al. Multiple structural states exist throughout the helical nucleation sequence of the intrinsically disordered protein stathmin, as reported by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Biochemistry*, 2015, 54: 1717-28
- [15] Belletti B, Baldassarre G. Stathmin: a protein with many tasks. New biomarker and potential target in cancer. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15: 1249-66
- [16] Chauvin S, Sobel A. Neuronal stathmins: a family of phosphoproteins cooperating for neuronal development, plasticity and regeneration. *Prog Neurobiol*, 2015, 126: 1-18
- [17] Baldassarre G, Belletti B, Nicoloso MS, et al. p27(Kip1)-

- stathmin interaction influences sarcoma cell migration and invasion. *Cancer Cell*, 2005, 7: 51-63
- [18] Koppel J, Bouterin MC, Doye V, et al. Developmental tissue expression and phylogenetic conservation of stathmin, a phosphoprotein associated with cell regulations. *J Biol Chem*, 1990, 265: 3703-7
- [19] Nie W, Xu MD, Gan L, et al. Overexpression of stathmin 1 is a poor prognostic biomarker in non-small cell lung cancer. *Lab Invest*, 2015, 95: 56-64
- [20] Machado-Neto JA, Lazarini M, Favaro P, et al. ANKHD1 silencing inhibits Stathmin 1 activity, cell proliferation and migration of leukemia cells. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853: 583-93
- [21] Chen YL, Uen YH, Li CF, et al. The E2F transcription factor 1 transactivates stathmin 1 in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20: 4041-54
- [22] Polager S, Ginsberg D. E2F mediates sustained G2 arrest and down-regulation of Stathmin and AIM-1 expression in response to genotoxic stress. *J Biol Chem*, 2003, 278: 1443-9
- [23] Fang L, Min L, Lin Y, et al. Downregulation of stathmin expression is mediated directly by Egr1 and associated with p53 activity in lung cancer cell line A549. *Cell Signal*, 2010, 22: 166-73
- [24] Larsson N, Marklund U, Gradin HM, et al. Control of microtubule dynamics by oncoprotein 18: dissection of the regulatory role of multisite phosphorylation during mitosis. *Mol Cell Biol*, 1997, 17: 5530-9
- [25] Gupta KK, Li C, Duan A, et al. Mechanism for the catastrophe-promoting activity of the microtubule destabilizer Op18/stathmin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 20449-54
- [26] Horio T, Murata T. The role of dynamic instability in microtubule organization. *Front Plant Sci*, 2014, 5: 511
- [27] Wang C, Cormier A, Gigant B, et al. Insight into the GTPase activity of tubulin from complexes with stathmin-like domains. *Biochemistry*, 2007, 46: 10595-602
- [28] Yip YY, Yeap YY, Bogoyevitch MA, et al. Differences in c-Jun N-terminal kinase recognition and phosphorylation of closely related stathmin-family members. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446: 248-54
- [29] Ng DC, Zhao TT, Yeap YY, et al. c-Jun N-terminal kinase phosphorylation of stathmin confers protection against cellular stress. *J Biol Chem*, 2010, 285: 29001-13
- [30] London N, Biggins S. Signalling dynamics in the spindle checkpoint response. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 736-47
- [31] Silva VC, Cassimeris L. Stathmin and microtubules regulate mitotic entry in HeLa cells by controlling activation of both Aurora kinase A and Plk1. *Mol Biol Cell*, 2013, 24: 3819-31
- [32] Kuntziger T, Gavet O, Manceau V, et al. Stathmin/Op18 phosphorylation is regulated by microtubule assembly. *Mol Biol Cell*, 2001, 12: 437-48
- [33] Nemunaitis J. Stathmin 1: a protein with many tasks. New biomarker and potential target in cancer. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16: 631-4
- [34] Hayashi K, Pan Y, Shu H, et al. Phosphorylation of the tubulin-binding protein, stathmin, by Cdk5 and MAP kinases in the brain. *J Neurochem*, 2006, 99: 237-50
- [35] Liu F, Sun YL, Xu Y, et al. Expression and phosphorylation of stathmin correlate with cell migration in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*, 2013, 29: 419-24
- [36] Balachandran R, Welsh MJ, Day BW. Altered levels and regulation of stathmin in paclitaxel-resistant ovarian cancer cells. *Oncogene*, 2003, 22: 8924-30
- [37] Xu JP, Hu JD, Li J, et al. Expression and significance of stathmin1 in acute leukemia. *J Exp Hematol*, 2013, 21: 1105-10
- [38] Jeon TY, Han ME, Lee YW, et al. Overexpression of stathmin1 in the diffuse type of gastric cancer and its roles in proliferation and migration of gastric cancer cells. *Br J Cancer*, 2010, 102: 710-8
- [39] Iancu C, Mistry SJ, Arkin S, et al. Effects of stathmin inhibition on the mitotic spindle. *J Cell Sci*, 2001, 114: 909-16
- [40] Mistry SJ, Atweh GF. Stathmin inhibition enhances okadaic acid-induced mitotic arrest: a potential role for stathmin in mitotic exit. *J Biol Chem*, 2001, 276: 31209-15
- [41] Li C, Zhou X, Chen J, et al. PIWIL1 destabilizes microtubule by suppressing phosphorylation at Ser16 and RLIM-mediated degradation of stathmin1. *Oncotarget*, 2015, 6: 27794-804
- [42] Chen X, Shen J, Li X, et al. Rlim, an E3 ubiquitin ligase, influences the stability of Stathmin protein in human osteosarcoma cells. *Cell Signal*, 2014, 26: 1532-8
- [43] [http://string-db.org/version_10/newstring.cgi/\[OL\]](http://string-db.org/version_10/newstring.cgi/[OL])
- [44] Berton S, Pellizzari I, Fabris L, et al. Genetic characterization of p27(kip1) and stathmin in controlling cell proliferation *in vivo*. *Cell Cycle*, 2014, 13: 3100-11
- [45] Schiappacassi M, Lovat F, Canzonieri V, et al. p27Kip1 expression inhibits glioblastoma growth, invasion, and tumor-induced neoangiogenesis. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7: 1164-75
- [46] Ng DC, Lin BH, Lim CP, et al. Stat3 regulates microtubules by antagonizing the depolymerization activity of stathmin. *J Cell Biol*, 2006, 172: 245-57
- [47] Verma NK, Dourlat J, Davies AM, et al. STAT3-stathmin interactions control microtubule dynamics in migrating T-cells. *J Biol Chem*, 2009, 284: 12349-62
- [48] Wei Z, Jiang X, Qiao H, et al. STAT3 interacts with Skp2/p27/p21 pathway to regulate the motility and invasion of gastric cancer cells. *Cell Signal*, 2013, 25: 931-8
- [49] Liu X, Liu H, Liang J, et al. Stathmin is a potential molecular marker and target for the treatment of gastric cancer. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 6502-9
- [50] Wu Y, Tang M, Wu Y, et al. A combination of paclitaxel and siRNA-mediated silencing of Stathmin inhibits growth and promotes apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells. *Cell Oncol: Dordr*, 2014, 37: 53-67
- [51] Kuang XY, Chen L, Zhang ZJ, et al. Stathmin and phospho-stathmin protein signature is associated with

- survival outcomes of breast cancer patients. *Oncotarget*, 2015, 6: 22227-38
- [52] Williams K, Ghosh R, Giridhar PV, et al. Inhibition of stathmin1 accelerates the metastatic process. *Cancer Res*, 2012, 72: 5407-17
- [53] Malesinski S, Tsvetkov PO, Kruczynski A, et al. Stathmin potentiates vinflunine and inhibits Paclitaxel activity. *PLoS One*, 2015, 10: e0128704
- [54] Akhtar J, Wang Z, Jiang WP, et al. Stathmin overexpression identifies high risk for lymphatic metastatic recurrence in pN0 esophageal squamous cell carcinoma patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29: 944-50
- [55] Akhtar J, Wang Z, Yu C, et al. STMN-1 is a potential marker of lymph node metastasis in distal esophageal adenocarcinomas and silencing its expression can reverse malignant phenotype of tumor cells. *BMC Cancer*, 2014, 14: 28
- [56] Zhao N, Han B, Wu ZY, et al. Clinical significance of serum Stathmin in esophageal squamous cell carcinoma. *World Chn J Digestol*, 2014, 22: 2016-22