

网络出版时间:2021/12/22 16:46 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20211221.1000.012.html

转谷氨酰胺酶 2 基因敲低对肺癌细胞增殖和侵袭的抑制作用

张建新¹, 刘雨露², 朱子贵², 赵红³, 姚平波⁴

摘要 目的 分析转谷氨酰胺酶 2(TGM2) 基因的敲低对肺癌细胞 A549 恶性增殖和侵袭的影响。方法 将对数生长期的 A549 细胞分为对照组、shRNA-NC 组和 TGM2-shRNA1 组。转染后,采用 RT-PCR 和 Western blot 检测转染后 TGM2 mRNA 和蛋白表达水平,检测 A549 细胞的克隆形成情况、增殖能力、细胞凋亡率和侵袭细胞数,显微镜下观察各组 A549 细胞的小管形成数,Western blot 检测各组 A549 细胞的 E 钙黏蛋白(E-cad)、N 钙黏蛋白(N-cad)、纤连蛋白(FN)和血管内皮生长因子(VEGF)蛋白表达。结果 与 shRNA-NC 组相比,TGM2-shRNA1 组细胞 TGM2 mRNA 水平和蛋白表达下降($P < 0.05$),细胞的克隆形成率、增殖活性、侵袭细胞数和小管形成数下降($P < 0.05$),细胞凋亡率、E-cad 蛋白表达升高($P < 0.05$),N-cad、FN 和 VEGF 蛋白表达下降($P < 0.05$)。结论 TGM2 基因沉默可以抑制 VEGF 蛋白表达,抑制 A549 细胞的恶性增殖和侵袭,促进细胞凋亡。

关键词 转谷氨酰胺酶 2;肺癌;增殖;侵袭

中图分类号 R 734.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)01-0059-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.01.012

肺癌是一种与吸烟、辐射、遗传、环境等因素有关的呼吸道恶性肿瘤,早期通常不表现明显症状,随病情发展可出现咳嗽、咯血、胸痛、消瘦等^[1]。肺癌恶性程度较高,可以直接扩散或者经血、淋巴道转移至周围的组织,预后较差^[2]。转谷氨酰胺酶 2(transglutaminase 2, TGM2)属于转谷氨酰胺家族,可以催化蛋白质多肽内部的结构变化,调控蛋白分子间的相互作用,调控多种肿瘤细胞的生长和转移^[3-4]。近年来研究^[5]显示,TGM2 高表达可以促进肺癌细胞的侵袭,在肺癌的恶性进展中发挥重要作用。但目前国内关于 TGM2 在肺癌中研究报道较

少,且其作用于肺癌的机制尚不明确。该研究探讨了 TGM2 基因干扰对肺癌细胞的作用及可能机制,旨在为肺癌新靶向药物的研发提供一定的理论支撑。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器 3111 型 CO₂ 培养箱购自美国 Thermo Scientific 公司;多功能酶标检测仪(iMark 680)购自美国 Bio-Rad 公司;光学显微镜(BX60 型)购自日本 Olympus 公司;IQTM5 型荧光定量 PCR 仪购自美国 Bio-Rad 公司;FACSscan 流式细胞仪购自美国 FranklinLakes;A549 细胞购自中科院上海生命科学研究院;TGM2-shRNA 质粒(TGM2-shRNA1:5'-CCGGTGAGAAATACCGTGACTGCCTCTCGAGAGGCAGTCACGGTATTTCTCATTTTT-3',作用位点为 NM_004613.x-1779s1c1;TGM2-shRNA2:5'-CCGGCCACCCACCATATTTGTTTGATCTCGAGATCAAACAATATGTGGGTGGTTTTT-3',作用位点为 NM_004613.x-2519s1c1;TGM2-shRNA3:5'-CCGGAGAAATACCGTGACTGCCTTACTCGAGTAAGGCAGTCACGGTATTTCTTTTT-3',作用位点为 NM_004613.x-1781s1c1;shRNA-NC:5'-CCGGTTCTCCGAACGTGTCACGTTCAAGAGAACGTGACACGTTCCGAGAATTTTT-3')、TGM2 mRNA 的 RT-PCR 引物由上海生工生物工程有限公司合成;RT-PCR 反应相关试剂盒、lipofectamine™2000 试剂盒、Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司;兔抗人 E 钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)、N 钙黏蛋白(N-cadherin, N-cad)、纤连蛋白(fibronectin, FN)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、β-actin、辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记羊抗兔二抗购自美国 CST 中国公司。

1.2 A549 细胞培养及转染 将 A549 细胞接种于含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液,37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养至 80% 融合时,开始进行传代培养。取对数期细胞进行脂质体转染,按照操作说明将 lipofectamine™2000 分别与 shRNA-NC、TGM2-

2021-11-10 接收

基金项目:湖南省自然科学基金(编号:2018JJ6122)

作者单位:南华大学附属南华医院¹ 胸外科、² 重症医学科,衡阳 421002

³ 南华大学护理学院基础护理教研室,衡阳 421002

⁴ 长沙民政职业技术学院,长沙 410004

作者简介:张建新,男,硕士,副主任医师;

姚平波,男,硕士,副主任医师,责任作者, E-mail:23351119@qq.com

shRNA1、TGM2-shRNA2 和 TGM2-shRNA3 进行稀释混合,瞬时转染 6 h 后,更换为完全培养基继续培养 24 h 后,收取细胞。采用 RT-PCR 检测转染各组 A549 细胞中 TGM2 mRNA 水平,PCR 上游引物:5'-CCCAGCAGGGCTTTATCTACCA-3',下游引物:5'-GCAGATGTCTAGGATCCCATCTTCA-3',以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析 TGM2 mRNA 的相对表达量。Western blot 检测转染各组 A549 细胞中 TGM2 蛋白表达水平。选择干扰后相对表达量最低的 shRNA1 进行后续的细胞实验。

1.3 细胞分组 取对数生长期 A549 细胞,调整细胞浓度为 1×10^5 个/ml,将其分为对照组(Control)、shRNA-NC 组(shRNA-NC)、TGM2-shRNA1 组(TGM2-shRNA1)。对照组只加入 lipofectamineTM 2000,shRNA-NC 组转染 shRNA-NC,TGM2-shRNA1 组转染 TGM2-shRNA1。

1.4 A549 细胞的克隆形成率测定 取各组转染后对数生长期 A549 细胞,调整为单细胞悬液(1×10^5 个/ml),以 2×10^4 个/孔接种于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中继续培养 12 ~ 14 d,待孔中大多数克隆中的细胞数量大于 50 个,PBS 轻轻洗涤 2 次,每孔加入 4% 多聚甲醛室温固定 10 min 后,每孔加入 1% 结晶紫染色 5 min,观察每孔内 A549 细胞的克隆形成情况。

1.5 CCK-8 法检测 A549 细胞的增殖 取各组转染后对数生长期 A549 细胞,调整为单细胞悬液(1×10^5 个/ml),以 2×10^4 个/孔接种于 96 孔板中培养,每组设置 3 个复孔,继续培养,分别于培养 1、2、3、4 d 进行 CCK-8 检测,严格按照试剂盒的说明书进行操作,采用酶标仪检测波长为 450 nm 时,各个孔的吸光度值。

1.6 流式细胞仪检测 A549 细胞凋亡 取各组转染后对数生长期 A549 细胞,调整为单细胞悬液(1×10^5 个/ml),PBS 洗涤 2 次后,采用 Annexin V-FITC/PI 双染法进行染色,上流式细胞仪检测细胞凋亡率,严格按照凋亡试剂盒的说明书进行实验操作。

1.7 Transwell 检测 A549 细胞的侵袭力 取各组转染后对数生长期 A549 细胞,调整为单细胞悬液(1×10^5 个/ml),向 Transwell 上室(自带 Matrigel 胶)加入 100 μ l 稀释好的细胞悬液,然后加入 200 μ l 的无血清培养基,下室为常规的含质量分数 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液,培养 48 h 后,取出 Transwell 小室,除去上腔底部剩余的细胞,采用

Diff-Quik Fix 固定 2 min,diff-quick 染色液进行染色,清水洗 3 次以上,显微镜下观察观察下室侵袭的细胞数。

1.8 小管形成实验检测 A549 细胞小管形成数目

取各组转染后对数生长期 A549 细胞,调整为单细胞悬液(1×10^5 个/ml),以 2×10^4 个/孔接种于铺 Matrigel 基质胶(冰上预冷,避免气泡出现)的 24 孔板,进行常规培养,每间隔 4 h,密切监测细胞小管结构变化,在显微镜下观察 A549 细胞的小管结构,继续培养 16 h 后,计数细胞小管形成数目。

1.9 Western blot 检测 E-cad、N-cad、FN 和 VEGF 蛋白表达水平 取各组转染后对数生长期 A549 细胞,采用细胞裂解液提取 A549 细胞的总蛋白,并进行蛋白定量,经聚丙烯酰胺凝胶电泳后,转膜至 PVDF,加入 5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h,加入一抗(分别为 E-cad、N-cad、FN 和 VEGF, β -actin 为内参,稀释比例均为 1 : 1 000),4 °C 孵育过夜,洗膜缓冲液洗膜后加入二抗(稀释比例为 1 : 5 000),室温孵育 2 h,化学发光显影,采用凝胶图像分析系统对比条带强弱。

1.10 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件对所得实验数据进行分析,所有符合正态分布的计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析比较组间的差异性,SNK-*q* 比较三组两两间的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TGM2 基因干扰后肺癌细胞中 TGM2 表达

RT-PCR 和 Western blot 检测结果显示,TGM2-shRNA 组细胞 TGM2 mRNA 水平和蛋白表达低于 shRNA-NC 组($F = 277.416, 348.639, P < 0.05$),其中转染 TGM2-shRNA1 后 TGM2 mRNA 水平和蛋白表达最低。见图 1。

2.2 TGM2 基因干扰对肺癌细胞克隆形成率的影响 克隆形成实验结果显示,对照组与 shRNA-NC 组 A549 细胞的克隆形成率差异无统计学意义;与 shRNA-NC 组比,TGM2-shRNA1 组 A549 细胞的克隆形成率降低($F = 62.534, P < 0.05$)。见图 2。

2.3 TGM2 基因干扰对肺癌细胞增殖活性的影响

CCK-8 检测结果显示,对照组与 shRNA-NC 组 A549 细胞的增殖活性差异无统计学意义;与 shRNA-NC 组比,TGM2-shRNA1 组 A549 细胞的增殖活性降低($F = 47.339, P < 0.05$)。见图 3。

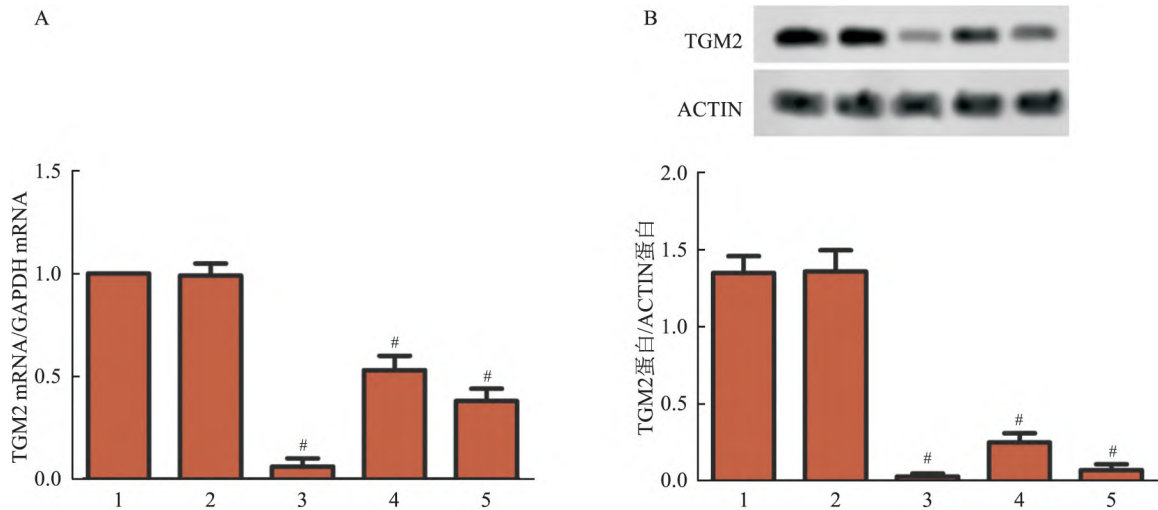


图1 TGM2 基因干扰后肺癌细胞中 TGM2 表达

A: RT-PCR 检测 A549 细胞 mRNA 水平; B: Western blot 检测 A549 细胞 TGM2 蛋白表达; 1: 对照组; 2: shRNA-NC 组; 3: TGM2-shRNA1 组; 4: TGM2-shRNA2 组; 5: TGM2-shRNA3 组; 与 shRNA-NC 组比较: $^{\#}P < 0.05$

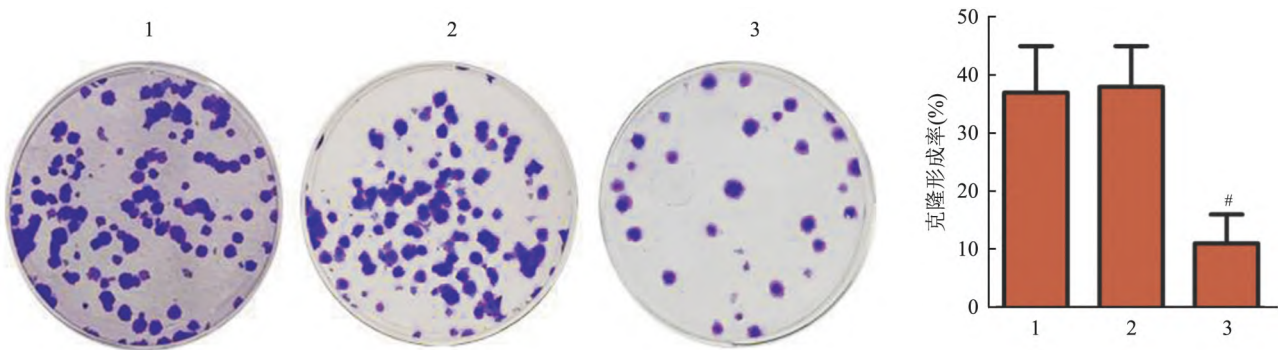


图2 TGM2 基因干扰对肺癌细胞克隆形成率的影响 结晶紫染色 $\times 100$

A: 克隆形成实验检测 A549 细胞克隆形成情况; B: A549 细胞克隆形成率; 1: 对照组; 2: shRNA-NC 组; 3: TGM2-shRNA1 组; 与 shRNA-NC 组比较: $^{\#}P < 0.05$

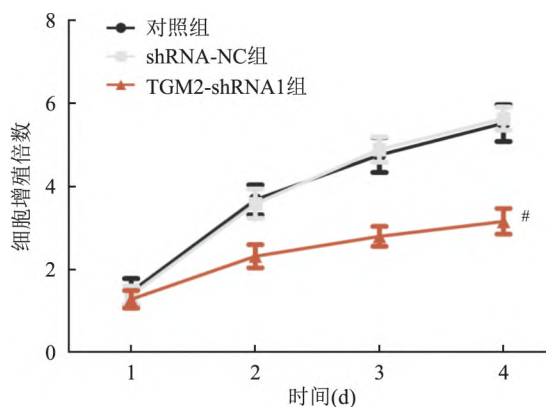


图3 TGM2 基因干扰对肺癌细胞的增殖活性的影响
与 shRNA-NC 组比较: $^{\#}P < 0.05$

2.4 TGM2 基因干扰对肺癌细胞凋亡率的影响

流式细胞仪检测结果显示, 与 shRNA-NC 组相比, 对

照组 A549 细胞的凋亡率差异无统计学意义; TGM2-shRNA1 组 A549 细胞的凋亡率升高, 差异有统计学意义 ($F = 75.827, P < 0.05$)。见图 4。

2.5 TGM2 基因干扰对肺癌细胞侵袭能力的影响

Transwell 检测结果显示, 与 shRNA-NC 组相比, 对照组侵袭 A549 细胞数差异无统计学意义; TGM2-shRNA1 组侵袭 A549 细胞数下降, 差异有统计学意义 ($F = 52.930, P < 0.05$)。见图 5。

2.6 TGM2 基因干扰对肺癌细胞侵袭相关蛋白的影响

Western blot 检测结果显示, 与 shRNA-NC 组相比, 对照组 A549 细胞 E-cad、N-cad 和 FN 蛋白表达差异无统计学意义; TGM2-shRNA1 组 A549 细胞 E-cad 蛋白表达升高, N-cad 和 FN 蛋白表达下降, 差异有统计学意义 ($F = 76.315, 143.342, 102.716, P < 0.05$)。见图 6。

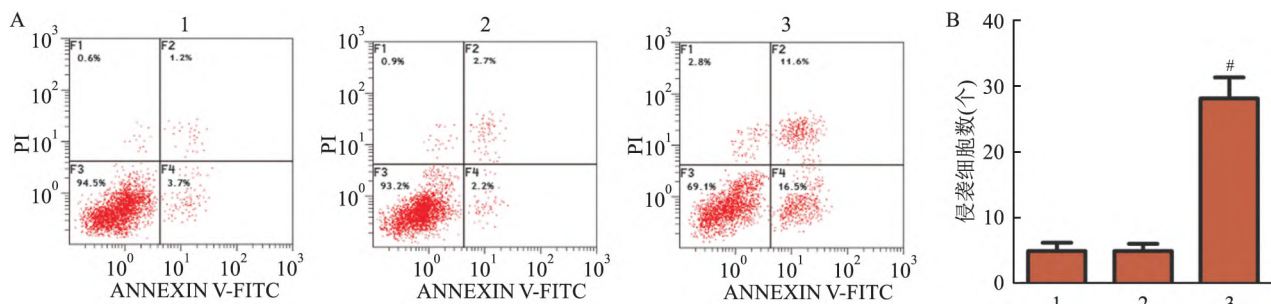


图4 TGM2 基因干扰对肺癌细胞凋亡率的影响

A:流式细胞仪检测 A549 细胞凋亡;B:A549 细胞凋亡率;1:对照组;2:shRNA-NC 组;3:TGM2-shRNA1 组;与 shRNA-NC 组比较:[#] $P < 0.05$

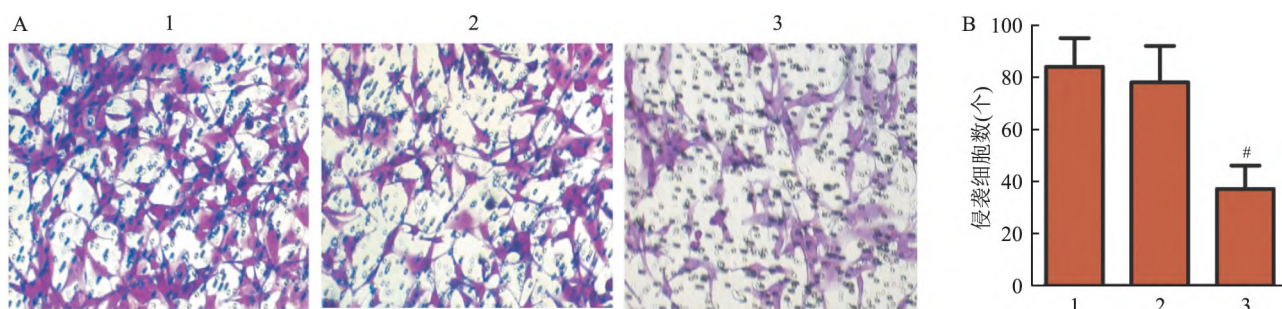


图5 TGM2 基因干扰对肺癌细胞侵袭能力的影响 Diff-Quik × 400

A:Transwell 检测 A549 细胞侵袭;B:侵袭 A549 细胞数;1:对照组;2:shRNA-NC 组;3:TGM2-shRNA1 组;与 shRNA-NC 组比较:[#] $P < 0.05$

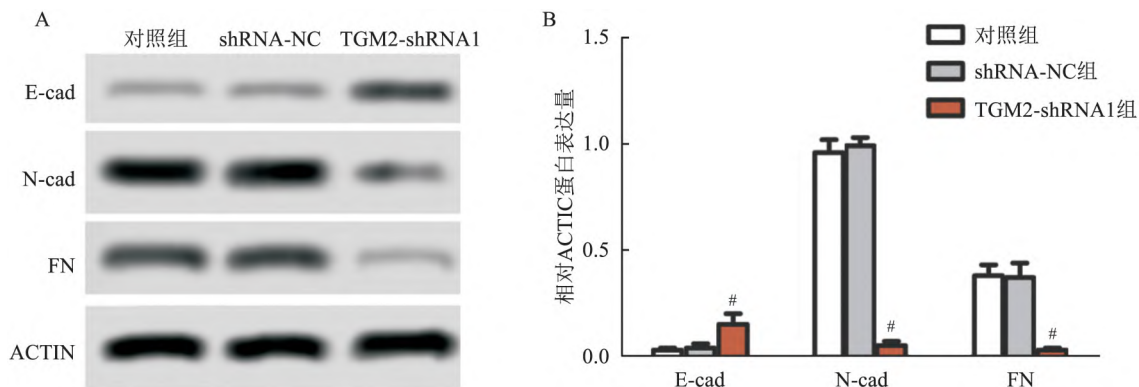


图6 TGM2 基因干扰对肺癌细胞侵袭相关蛋白的影响

A:Western blot 检测 A549 细胞蛋白表达图谱;B:A549 细胞 E-cad、N-cad 和 FN 蛋白相对表达量;与 shRNA-NC 组比较:[#] $P < 0.05$

2.7 TGM2 基因干扰对肺癌细胞小管形成数及 VEGF 蛋白表达的影响

小管形成实验结果显示,对照组与 shRNA-NC 组 A549 细胞小管形成数差异无统计学意义;与 shRNA-NC 组比,TGM2-shRNA1 组 A549 细胞小管形成数减少 ($F = 53.373, P < 0.05$)。Western blot 检测结果显示,与 shRNA-NC 组相比,对照组 A549 细胞 VEGF 蛋白表达差异无统计学意义;TGM2-shRNA1 组 A549 细胞 VEGF 蛋白表达下降,差异有统计学意义 ($F = 162.451, P < 0.05$)。见图 7。

3 讨论

肺癌是一种预后较差的呼吸道恶性肿瘤,近年来有研究基于肺癌的发病机制,研发了多种小分子靶向药物,并将其应用于临床,取得了较好的临床疗效,可以改善晚期肺癌患者的预后^[6]。TGM2 是近年来研究比较多的一种广泛存在于人体的蛋白质酰基转移酶,在胃癌、乳腺、肺癌等许多恶性肿瘤中均出现表达异常升高,且异常升高的 TGM2 可以调控肿瘤细胞的恶性进展。该研究中,相较于正常的 A549 细胞,TGM2 基因沉默后,A549 细胞的克隆形

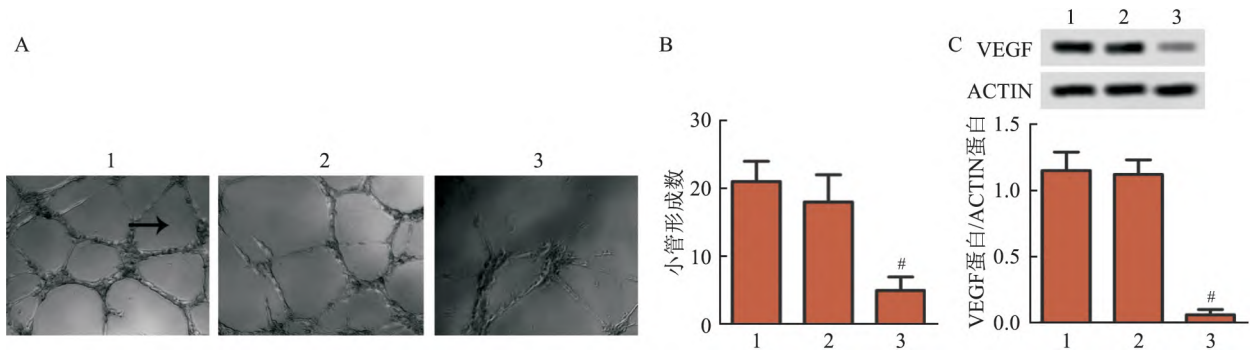


图7 TGM2基因干扰对肺癌细胞小管形成数及VEGF蛋白表达的影响

A:小管形成实验检测 A549 细胞小管形成数,箭头所指为小管 $\times 40$;B:A549 细胞小管形成数;C:Western blot 检测 A549 细胞蛋白表达;1:对照组;2:shRNA-NC 组;3:TGM2-shRNA1 组;与 shRNA-NC 组比较:[#] $P < 0.05$

成率和增殖活性降低,细胞的凋亡率升高。研究表明,TGM2 基因可以调控 A549 细胞恶性生物学行为,TGM2 基因沉默可以抑制肺癌 A549 细胞的生长,诱导细胞凋亡。研究^[7]显示,TGM2 高表达可以调节 Wnt/ β -catenin 信号通路表达,促进结直肠癌细胞的血管生成,还可以激活 NF- κ B 信号通路,改变肿瘤微环境,促进肿瘤细胞增殖,抑制细胞凋亡,提示 TGM2 基因可能通过调节相关蛋白的表达,调控肺癌的恶性进展,有望成为肺癌治疗的新靶点,但其具体的调控机制有待于进一步研究。

该研究中,TGM2 基因沉默后,A549 细胞的侵袭细胞数降低。肺癌细胞的侵袭力是肿瘤细胞侵犯邻近血管、组织的基础,是影响患者肺癌预后的关键,提示 TGM2 基因沉默可以抑制肺癌的转移,改善患者预后。该研究中,TGM2 基因沉默可以促进 A549 细胞 E-cad 蛋白表达,抑制 N-cad 和 FN 蛋白表达水平。E-cad 和 N-cad 蛋白均为机体重要的 Ca^{2+} 依赖的跨膜蛋白,其中 E-cad 广泛分布于多种正常上皮细胞,对于维持细胞形态和细胞间连接具有重要的作用,可以介导肿瘤细胞间的相互作用,其表达下调是细胞发生间质转换的标志^[8]。N-cad 在正常上皮细胞表达水平较低,N-cad 蛋白表达上调可以诱导细胞表型发生间质转换,介导肿瘤细胞表面的黏附作用,增强肺癌细胞侵袭的能力^[9]。FN 是广泛存在于细胞表面的蛋白,是细胞外基质的重要组成部分,也可以介导细胞间黏附作用,参与肿瘤细胞的迁移、黏附、侵袭等多种生物学过程^[10]。Shan et al^[11] 研究表明,TGM2 可以调节细胞外基质稳定性,诱导细胞内骨架重建,调节肿瘤细胞的间质转化和侵袭,提示 TGM2 基因沉默可以影响细胞外基质的形成,抑制 A549 细胞的表型转换,抑制肿瘤转

移。

该研究中,TGM2 基因沉默后,A549 细胞的小管形成数降低。小管形成实验是临床常用的一种评估血管生成的方法,可以反应肿瘤细胞的血管形成情况^[12]。已有研究^[13]显示,血管形成数可以反映肿瘤细胞的增殖和侵袭能力,抑制肿瘤细胞的血管形成,可以抑制肿瘤的恶性进展,提示 TGM2 基因沉默后,A549 细胞的血管形成减少,增殖活性和侵袭能力下降。该研究中,TGM2 基因沉默后,A549 细胞 VEGF 蛋白表达降低。VEGF 是细胞内最重要的促血管生成因子,可以促进肺癌细胞血管的生成,为肺癌细胞恶性增殖提供营养,同时也为肺癌的侵袭和迁移提供途径^[14]。Lee et al^[15] 研究显示,TGM2 干扰可以抑制 VEGF 蛋白表达,抑制 VEGF 诱导的纤维化,促进血管内皮 E-cad 蛋白表达,提示 TGM2 基因沉默可能通过抑制 A549 细胞 VEGF 蛋白的表达,抑制肺癌细胞的恶性生物学行为。

综上所述,TGM2 基因沉默可以抑制 A549 细胞 VEGF 蛋白表达,抑制血管形成,抑制肺癌细胞的增殖和侵袭,诱导细胞凋亡。

参考文献

- [1] Sheehan D F, Criss S D, Chen Y, et al. Lung cancer costs by treatment strategy and phase of care among patients enrolled in medicare[J]. Cancer Med, 2019, 8(1):94-103.
- [2] Mok T S K, Wu Y L, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (keynote-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10183):1819-30.
- [3] Choi J, Yoon S, Kim D, et al. Transglutaminase 2 induces intrinsic EGFR-TKI resistance in NSCLC harboring EGFR sensitive mutations[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(8):1708-21.

- [4] Ayinde O, Wang Z, Pinton G, et al. Transglutaminase 2 maintains a colorectal cancer stem phenotype by regulating epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(44):4556 – 69.
- [5] Lee H T, Huang C H, Chen W C, et al. Transglutaminase 2 promotes migration and invasion of lung cancer cells[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(8):1175 – 82.
- [6] Nagasaka M, Gadgeel S M. Role of chemotherapy and targeted therapy in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(1):63 – 70.
- [7] Yang P, Yu D, Zhou J, et al. TGM2 interference regulates the angiogenesis and apoptosis of colorectal cancer *via* Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(10):1122 – 34.
- [8] Sun Z, Liu G, Xu N. Does hypermethylation of CpG island in the promoter region of the E-cadherin gene increase the risk of lung cancer? a meta-analysis[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(1):54 – 9.
- [9] Zheng N, Huo Z, Zhang B, et al. Thrombomodulin reduces tumorigenic and metastatic potential of lung cancer cells by up-regulation of E-cadherin and down-regulation of N-cadherin expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476(4):252 – 9.
- [10] Qin S, Zhang B, Xiao G, et al. Fibronectin protects lung cancer cells against docetaxel-induced apoptosis by promoting Src and caspase-8 phosphorylation [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10):13509 – 20.
- [11] Shan H, Zhou X, Chen C. MicroRNA-214 suppresses the viability, migration and invasion of human colorectal carcinoma cells *via* targeting transglutaminase 2 [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(2):1459 – 67.
- [12] Hanselmann S, Wolter P, Malkmus J, et al. The microtubule-associated protein PRC1 is a potential therapeutic target for lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(4):4985 – 97.
- [13] van Rixel V H S, Ramu V, Auyeung A B, et al. Photo-Uncaging of a microtubule-targeted rigidin analogue in hypoxic cancer cells and in a xenograft mouse model[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(46):18444 – 54.
- [14] Meder L, Schuldt P, Thelen M, et al. Combined VEGF and PD-L1 blockade displays synergistic treatment effects in an autochthonous mouse model of small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(15):4270 – 81.
- [15] Lee Y J, Jung S H, Kim S H, et al. Essential role of transglutaminase 2 in vascular endothelial growth factor-induced vascular leakage in the retina of diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2016, 65(8):2414 – 28.

Inhibitory effect of transglutaminase 2 gene knockdown on proliferation and invasion of lung cancer cells

Zhang Jianxin¹, Liu Yulu², Zhu Zigui², Zhao Hong³, Yao Pingbo⁴

(¹*Dept of Thoracic Surgery*, ²*Dept of Critical Care Medicine*, *Nanhua Hospital Affiliated to Nanhua University*, *Hengyang 421002*; ³*Dept of Basic Nursing*, *School of Nursing*, *Nanhua University*, *Hengyang 421001*;

⁴*Changsha Vocational College of Civil Affairs*, *Changsha 410004*)

Abstract Objective To analyze the effects of transglutaminase 2 (TGM2) gene interference on the malignant proliferation and movement of lung cancer cells. **Methods** A549 cells in logarithmic growth phase were divided into control group, shRNA-NC group and TGM2-shRNA1 group. After transfection, expression levels of TGM2 mRNA and protein after transfection were detected by RT-PCR and Western blot. The growth of A549 cells was detected by clone formation assay. The proliferation activity of cells was detected by CCK-8. The apoptosis rate was detected by flow cytometer. The invasion of cells was detected by Transwell. The number of tubule formation in each group was observed under microscope. The expression of E-cadherin (E-cad), N-cadherin (N-cad), fibronectin (FN) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in each group was detected by Western blot. **Results** Compared with shRNA-NC group, the mRNA level and protein expression of TGM2 in TGM2-shRNA1 group were decreased ($P < 0.05$), and the rate of clone formation, proliferation activity, number of invasive cells and number of tubules formation were decreased ($P < 0.05$). The apoptosis rate and the expression of E-cad protein were increased ($P < 0.05$), while the expression of N-cad, FN and VEGF protein were decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** TGM2 gene silencing can inhibit the expression of VEGF protein, inhibit the malignant proliferation and invasion of A549 cells, and promote apoptosis.

Key words transglutaminase 2; lung cancer; proliferation; invasion