

蛋白激酶 B 活性及其级联效应对肉品质的影响

陈晓雨¹, 刘畅^{1,2}, 窦露¹, 杨致昊¹, 特古斯³, 苏琳¹, 赵丽华¹, 靳焯^{1*}

¹ 内蒙古农业大学食品科学与工程学院 呼和浩特 010018

² 内蒙古化工职业学院 呼和浩特 010018

³ 乌拉特中旗农牧和科技局 内蒙古巴彦淖尔 015300

摘要 蛋白激酶 B(PKB/Akt)是真核细胞中非常重要的丝/苏氨酸蛋白激酶,也是磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)的关键下游信号分子。它既可以通过调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、糖原合成酶激酶-3(GSK-3)和叉头转录因子(FoxO)的表达影响蛋白质代谢;也可以通过磷酸化 FoxO 和 GSK-3 调节糖原合成/分解;还可以通过固醇调节元件结合转录因子(SREBPs)及 mTOR 信号通路促进机体的脂质合成。此外,Akt 可磷酸化 FoxO、前体凋亡蛋白(如 Bad、Bcl-2)和半胱天冬蛋白酶抑制细胞凋亡,最终影响畜禽肉的品质。综上所述,Akt 及其级联效应可能成为提高肉品质的重要手段。本文阐述了 Akt 的活化机制、级联效应及其对肉品质的影响,以期改善肉品质提供参考。

关键词 蛋白激酶 B(PKB/Akt); 级联效应; 能量代谢; 细胞凋亡; 肉品质

文章编号 1009-7848(2023)07-0433-09 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2023.07.044

Akt 为蛋白激酶 B (Protein kinase B,PKB), 又称 PKB,它是真核细胞中参与蛋白质代谢、糖脂代谢调节、细胞增殖等多种生理生化活动的丝/苏氨酸激酶 AGC 家族^[1]。Akt 有 3 个密切相关且具有 85%氨基酸同源性的物质,分别为 Akt1、Akt2 和 Akt3^[2]。其中,Akt1 在平衡肌肉蛋白质方面作用效果显著,在机体众多组织中表达;Akt2 主要在胰岛素敏感组织如棕色脂肪、肝脏以及骨骼肌中表达,它的缺失会导致糖代谢缺陷,还会影响肌肉发育;Akt3 只在机体大脑或睾丸中产生,参与大脑发育和细胞凋亡过程^[3]。

Akt 是生长因子受体酪氨酸激酶下游多种信号级联的重要节点,它通过调控下游靶蛋白来调节细胞的能量代谢,从而有助于控制机体的能量平衡。基于此,探究 Akt 的活性机制及其级联效应为改善畜禽肉品质相关研究提供参考。

收稿日期: 2022-07-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(32160589);内蒙古自治区自然科学基金重大项目(2020ZD11);内蒙古自治区重点研发和成果转化计划项目(2022YFXZ0017);鄂尔多斯科技重大专项(2022EEDSKJZDZX029);中央引导地方科技发展资金项目(2022ZY0029)

第一作者: 陈晓雨,女,硕士生

通信作者: 靳焯 E-mail: jinyeyc@sohu.com

1 Akt 蛋白结构及活性调节

Akt 家族蛋白组成相似,即在氨基端存在 1 个典型的 pleckstrin 同源(PH)结构域(约 110 个氨基酸)、羧基端存在 1 个调控结构域以及位于中央的催化结构域(约 260 个氨基酸),其中 PH 结构域能够激活底物中的丝/苏氨酸残基,该区域一旦发生突变或缺失可导致 Akt 活性降低甚至丧失。磷酸化是激活 Akt 的主要方式,Akt 的 2 个磷酸化调控修饰的活性位点(Ser473 和 Thr308),分别位于 PH 结构域和羧基末端调节结构域,Akt 在该位点被磷酸化后会达到充分活化的状态^[4]。

Akt 活性受多重因素调节,其中主要依赖于磷脂酰肌醇-3 激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)信号通路,其次,磷酸肌醇依赖性激酶(3-Phosphoinositide-dependent protein kinase,PDK)、多种生长因子、某些磷酸酶抑制剂、活性氧(Reactive oxygen species,ROS)和缺氧条件亦会在一定程度上调控 Akt 活性^[5-6]。

1.1 PI3K 对 Akt 的磷酸化调控

PI3K 由 p110 催化亚基和 p85 调节亚基组成,是一类独特而保守的脂质激酶家族,主要存在于细胞质中,参与蛋白质代谢、细胞增殖、抑制细胞凋亡等多种生化过程^[2]。由于其底物特异性、结构与功能存在差异,故将其划分为 3 个亚型。I 型、III 型 PI3K 是异二聚体,与胰岛素信号传导、细胞

增殖、调控细胞凋亡等功能密切相关;II型PI3K相关研究成果较少,可调节细胞的膜运输功能^[7]。在哺乳动物中,PI3K激活Akt的典型途径为受体酪氨酸激酶通过与PI3K中的Src同源结构域相互结合,被募集到质膜,特异性激活PI3K生成3,4-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)和3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3),而PIP2能催化Akt发生二聚体构象改变,随后激活部分Akt^[8]。此外,PIP3会激活含有PH结构域的下游因子,使更多的二聚体Akt被激活^[9]。

1.2 非典型通路Akt的磷酸化调控

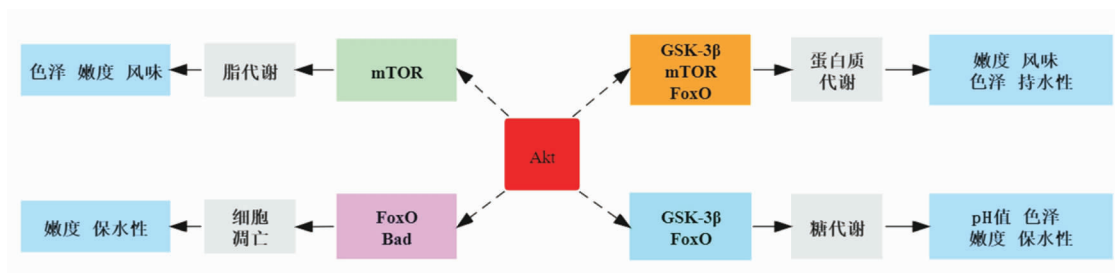
除典型通路外,Akt还可以被独立于PI3K的非典型通路激活。PDKs也可激活Akt,PDK1是哺乳动物PIP3结合蛋白的同源蛋白,包含PH结构域和共识激酶结构域,其中PH结构域的主要作用是调节PDK1与PIP2和PIP3的相互作用^[10]。通常情况下为防止PDK1激活Akt,PH结构域与C端的疏水基会折叠在一起^[11]。当PDK1被激活后会转位到细胞膜,此时PI3K的脂质产物PIP3诱导Akt构象改变并暴露出Thr308位点,PDK1磷酸化该残基进而激活Akt^[12]。Hindie等^[13]发现敲除PDK1的PH结构域后,会导致Akt灭活。此外还

有研究表明,不仅PDK1可以催化Thr308位点活性,PDK2也可通过催化磷酸化Ser473位点使Akt完全活化^[14]。

Ser/Thr/Tyr激酶、核因子 κ B激酶抑制剂 ϵ (I-kappa-B kinase epsilon,IKBKE/IKK ϵ)也可在PI3K非典型通路途径中直接激活Akt,且Akt被IKBKE激活时,不受PI3K或PDK1的影响^[15-16]。此外,抑制活性氧(ROS)也可抑制Akt的活性^[17]。Papaiahgari等^[18]报道当ROS生成抑制剂存在时,小鼠II型肺泡上皮细胞诱导的PI3K/Akt通路激活被抑制。

2 Akt级联效应及其对肉品质的影响

胰岛素受体与胰岛素受体底物结合磷酸化后,会激活Akt上游靶蛋白,进而使Akt也达到磷酸化状态。如图1所示,Akt级联效应由Akt及其下游效应器构成,Akt磷酸化将激活或抑制下游靶点的活性,进而激活Akt级联效应,参与调节机体代谢,如蛋白质代谢、糖代谢、脂代谢和细胞凋亡,进而影响肉品的pH值、嫩度、色泽、风味和持水性等指标。



注:mTOR. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin);GSK-3 β . 糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthesis kinase 3 β);FoxO. 叉头转录因子(Forkhead box);Bad. 促凋亡蛋白。

图1 Akt级联效应示意图

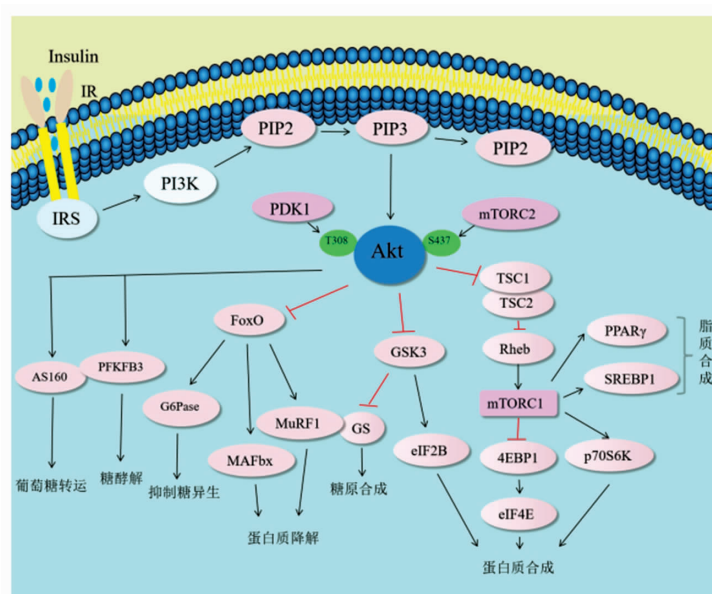
Fig.1 Schematic diagram of Akt cascade

2.1 Akt通过调节蛋白质代谢影响肉品质

研究表明,Akt在肌肉蛋白质代谢方面发挥着至关重要的双向调控作用,它既可以通过激活mTOR来促进蛋白质的合成^[19],又可以诱导叉头转录因子(Forkhead box,FoxO)家族磷酸化失活,从而调控蛋白质的降解^[20](图2)。

mTOR是Akt下游效应蛋白,也是翻译和蛋

白质合成的关键调控蛋白,具有调控蛋白质翻译、核糖体生物合成等多重生物学功能^[21]。mTOR通过不同的靶点控制肌肉蛋白质的合成,包括激活p70核糖体蛋白S6激酶(p70 Ribosomal protein S6 kinase,p70S6K)的Thr389位点来介导编码核糖体蛋白mRNA的翻译起始,提高蛋白质合成速率^[22]。Tian等^[23]发现罗伊氏乳杆菌可通过诱导



注:IR. 胰岛素受体 (Recombinant insulin receptor);IRS. 胰岛素受体底物 (Recombinant insulin receptor substrate);PI3K. 磷脂酰肌醇 3 激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase);PIP2. 磷脂酰肌醇二磷酸 (Phosphatidylinositol bisphosphate);PIP3. 磷脂酰肌醇三磷酸 (Phosphatidylinositol triphosphate);PDK1. 磷酸肌醇依赖性激酶 1 (3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 1);mTORC2. 雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (Mammalian target of rapamycin complex 2);AKT. 蛋白激酶 B (Protein kinase B);AS160. Akt 160 ku 的底物 (Akt substrate of 160 ku);PFKFB3. 6-磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶 3 (6-Phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3);FoxO. 叉头转录因子 (Forkhead box);G6Pase. 葡萄糖-6-磷酸 (Glucose-6-phosphate);MAFbx. 肌肉萎缩基因 Fbox-1 (Muscle atrophy F-box);MuRF1. 肌肉特异性环指蛋白 1 (Muscle ring-finger protein-1);GSK3. 糖原合成激酶 3 (Glycogen synthesis kinase 3);GS. 糖原合成酶 (glycogen synthase);eIF2B. 真核起始因子 2B (Eukaryotic initiation factor 2B);TSC1-TSC2. 结节硬化复合物 1-结节硬化复合物 2 (Tuberous sclerosis complex 1-tuberous sclerosis complex 2);Rheb. 富集在大脑中的 Ras 同源物 (Ras homolog enriched in brain);mTORC1. 雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (Mammalian target of rapamycin complex 1);eIF4E. 真核翻译起始因子 4E (Eukaryotic initiation factor 4E);4EBP1. 真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eIF4E-binding protein 1);p70S6K. p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70 Ribosomal protein S6 kinase);SREBP1. 固醇调节元件结合蛋白 1 (Sterol regulatory element binding transcription factor 1);PPAR γ . 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ)。

图 2 Akt 参与调节蛋白质代谢、糖代谢和脂代谢

Fig.2 Akt regulates protein metabolism, glucose metabolism and lipid metabolism

PI3K/Akt 促进肌肉蛋白质合成。真核翻译起始因子 4E-结合蛋白 1 (eIF4E-binding protein 1, 4EBP1)也是 mTOR 下游最重要的效应体,它是翻译过程的负调控器。在受到外界刺激时,磷酸化的 Akt 会刺激 mTOR 进一步磷酸化 4EBP1 启动翻译过程^[24]。

FoxO 家族包括 FoxO1、FoxO3、FoxO4 和 FoxO6^[25]。作为 FoxO 家族重要成员之一,FoxO3 蛋白参与了重要生命过程的调控,如蛋白质降解、细胞衰老以及抗氧化应激。FoxO3 是 Akt 下游重要转录调节因子之一,Akt 磷酸化降低时,FoxO3 磷酸化随之降低,此时 FoxO3 移位于核内并具有活性,促进泛素连接酶等基因的表达,进而加速骨骼

肌等肌肉的蛋白质降解^[26-27]。FoxO1 也是 Akt 重要的下游效应器,在基因表达、翻译后的修饰等多个方面发挥转录活性作用,可以调控肉品质^[28]。王建兵^[29]发现日粮添加叶绿醇会通过提高 Akt、FoxO1 活性进而促进肌肉蛋白质沉积。

肌肉蛋白质主要包括肌浆蛋白、肌原纤维蛋白和基质蛋白,目前普遍认为肌肉蛋白与嫩度、风味、色泽和持水性等肉品质有着密切的关系。研究发现肌动蛋白解离会影响肉品嫩度,在一定程度上改善肉品质。肌肉蛋白质降解过程中生成的游离氨基酸和小肽是影响肉品风味形成的关键前体物质^[30]。还有学者研究表明,畜禽体内肌红蛋白的自发变化是影响肉品色泽的关键性因素之一,当

肌肉中肌红蛋白含量较多时,肉的颜色较好。肌肉细胞蛋白质中,骨架蛋白的降解则与肉品持水性紧密相关^[31]。Wojtysiak 等^[32]在宰后成熟时发现,肌细胞膜骨架蛋白中的肌营养骨架蛋白发生降解反应会影响肉的持水性。程海星^[28]在对苏尼特羊和巴美肉羊测定时发现 FoxO1 蛋白表达量升高时,两种羊的剪切力下降,这说明 Akt 磷酸化调节 FoxO1 与嫩度密切相关。王玲^[33]发现 FoxO1 和 FoxO3 都与肌纤维显著相关,进而影响肉品质。

2.2 Akt 通过调节糖代谢影响肉品质

糖代谢是存在于生物体中最基本的代谢,Akt 在糖代谢过程中也发挥着双向调控的作用。目前发现 Akt 主要通过以下方式调控糖代谢:促进葡萄糖转运体 4 (Glucose transporter 4, GLUT4) 转位,调节糖代谢^[34];促进糖酵解酶如 6-磷酸果糖-2/果糖-2,6-二磷酸酶 3 (6-Phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3, PFKFB3) 活性,加速糖酵解;磷酸化 FoxO 和糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 促进糖原合成和抑制糖原生^[35-36]。

研究表明激活的 Akt 可通过活化 Akt 160 ku 的底物 (Akt substrate of 160 ku, AS160) 来增加机体葡萄糖转运。AS160 是一种 GTP 酶激活蛋白 (GTPase-activating protein, GAP), 能够调节 3T3-L1 脂肪细胞和 L6 成肌细胞中的 GLUT4 迁移^[37]。GLUT4 在静止状态下被保留在 3T3-L1 脂肪细胞的囊泡内, 当胰岛素刺激时, AS160 的 Thr642 位点被 Akt 迅速磷酸化, 并从 GLUT4 囊泡解离, 导致 GLUT4 加速胞吐, 从而增强细胞膜内 GLUT4 的积聚以及葡萄糖转运。王建兵^[29]以肥胖小鼠为模型时发现口服叶绿醇可通过激活 Akt 并提高 GLUT4 的表达, 进而降低机体血糖和胰岛素水平, 从而加速小鼠糖代谢。费焯^[38]建立胰岛素抵抗 HepG2 细胞模型, 观察苦荞清蛋白酶解物可以使磷酸化 Akt、PI3K、GLUT4 表达水平极显著上升。郝一铭等^[39]通过建立 3T3-L1 成熟脂肪细胞胰岛素抵抗模型发现 Akt 上游被抑制后, 小麦烷基间苯二酚可以激活 Akt, 并提高下游 GLUT4 的基因表达量进而降低胰岛素抵抗。

Akt 通过磷酸化 FoxO 和 GSK-3 来抑制糖原生并促进糖原合成。Chen 等^[40]克隆并鉴定大口黑鲈的 *FoxO1* 基因, 探究其在葡萄糖或胰岛素/葡萄

糖注射后对糖代谢的影响时发现 Akt/FoxO1 途径的磷酸化被显著激活并激活机体糖酵解。Fang 等^[41]研究表明黄酮类化合物的葡萄糖醛酸代谢物直接靶向 Akt 的 PH 结构域并激活 Akt/GSK-3 信号通路, 从而改善大鼠葡萄糖代谢。也有研究证实 Akt 通过调节 FoxO 增加葡萄糖代谢, 从而提高葡萄糖-6-磷酸 (Glucose-6-phosphate, G6Pase) 的活性, Akt 还可以磷酸化并激活 PFKFB3, 从而诱导糖酵解^[42]。

糖酵解是机体中葡萄糖降解途径之一, 糖酵解会直接影响 pH 值、嫩度等肉品质指标^[43]。屠宰后肌肉中 Akt 的活性直接改变 pH 值降低速率, pH 值变化反映出宰后动物肌肉的糖酵解速率, 并且 pH 值的改变会显著影响肉色、嫩度、持水力、汁液渗出度等指标^[44]。李艳娇^[9]的研究表明通过减少 30% 日粮淀粉含量可显著提高育肥猪猪肉的 pH 值, 显著降低滴水损失和 Akt 蛋白的磷酸化水平。畜禽屠宰后, 缺氧条件下的肌肉细胞将激活 Akt, 加速肌肉糖酵解反应, 将糖原转化为乳酸并在体内积累, 导致 pH 值下降, 当糖酵解释放的热能使胴体冷却速度减缓时, 低 pH 值和高温容易形成 PSE (Pale, Soft, Exudative) 肉^[45]。

2.3 Akt 通过调节脂代谢影响肉品质

Akt 在脂质生物合成、胆固醇导入、脂肪酸合成和氧化或固醇调节元件结合转录因子 SREBP (Sterol regulatory element-binding transcription factor) 的生成中起着关键作用^[46]。其中, SREBPs 是脂质代谢转录调节因子, 可抑制糖原生并刺激脂质形成, Akt 可阻止成熟的 SREBP-1 降解。Horton 等^[47]研究表明, Akt 通过大鼠肝细胞中 SREBPs 转录因子调控脂质合成。Düvel 等^[48]在大鼠脂肪细胞核内发现 Akt 介导的 mTOR 信号通路促进 SREBP1 积累, 并诱导 SREBP1、固醇和脂肪酸生物合成的基因表达。活化的 Akt 会激活 mTOR 信号通路促进机体脂肪生成及脂肪细胞分化; 此外, mTOR 不仅可以增加 SREBP1c 表达, 还可诱导内质网应激和未折叠蛋白质反应, 促进脂肪合成^[49] (图 2)。

脂肪是机体中的重要组织, 目前已经证实 Akt 可促进脂肪合成, 影响脂肪沉积, 进而影响脂代谢。脂代谢通过改变肌内脂肪含量、机体内脂肪

酸组成进而影响肉的色泽、风味、嫩度以及多汁性等^[50]。谢晨^[51]在对育肥猪脂代谢研究时表明,通过 PI3K/Akt 直接下调 SREBP-1c 的转录水平,会导致肝脏中脂质沉积变少。Tang 等^[52]发现 Akt 活性降低会导致脂质合成减少。Dong 等^[53]在湖羊饲料中添加甜菜碱提高了 PI3K、mTOR 和 S6K1 基因表达,降低了羔羊腹部脂肪含量,提高了羔羊肌肉脂肪含量,表明通过 PI3K/Akt/mTOR 通路可以提高脂肪合成。

2.4 Akt 通过调节细胞凋亡影响肉品质

当细胞受到凋亡刺激时,活化的 Akt 可以保护细胞,使细胞免于凋亡^[54]。Akt 磷酸化可以使下游效应器如 FoxO3、诱导蛋白 Bad(促凋亡蛋白)磷酸化,从而抑制细胞凋亡^[55]。磷酸化的 Akt 可增强抗凋亡蛋白 Bcl-2 的活性,降低 Bad 的活性。激活的 Akt 会催化 Bad 磷酸化,并使其与 14-3-3 蛋白(接头蛋白)作用释放 Bcl-xl(抗凋亡蛋白),抑制机体细胞凋亡;Akt 在催化 FoxO3 磷酸化后,FoxO3 会与 14-3-3 蛋白结合并留在细胞质中,从而阻止 FoxO3 在细胞核内凋亡^[56]。刘祥华等^[57]发现大鼠超负荷运动后,针刺刺激可以激活 Akt 并抑制下游 Bcl-2、Bax(促凋亡蛋白)蛋白的表达,进而抑制肌肉细胞凋亡。

半胱天冬蛋白酶(Caspase-9)是 Akt 下游众多底物之一,活化的 Akt 会降低 Caspase-9 的活性,阻止其下游一系列级联反应,从而减缓机体细胞凋亡进程^[58]。目前国内外研究发现细胞凋亡与肉品嫩度紧密相关。Bcl-2 和 Bax 是 Akt 下游线粒体凋亡途径中重要的调节因子。李兆亭等^[59]研究表明牛肉宰后 bax/Bcl-2 相对含量显著上升,剪切力显著下降,改善了牛肉嫩度。Akt 通过维持线粒体的结构和功能来促进细胞的存活,通过阻止凋亡因子的释放,抑制细胞凋亡^[60]。王琳琳等^[61]研究表明茶多酚通过抑制线粒体凋亡途径改善牛肉嫩度。Chaves 等^[62]发现 Na⁺-K⁺-ATPase 通过改变膜的通透性,释放细胞色素 C 进而激活 Caspase,影响肌肉细胞的凋亡和纤维化,使肌质网结构遭到破坏,保水性降低。

3 结论

Akt 是机体细胞内发挥重要作用的丝/苏氨酸

蛋白激酶,作用底物丰富,Akt 及其级联效应可调控机体的各种能量代谢,如蛋白质合成、糖酵解、脂肪沉积、脂肪酸氧化以及细胞凋亡,在改善肉品质方面具有重要意义。到目前为止,国内外对 Akt 的研究主要集中于将其作为癌症、糖尿病和肿瘤等慢性疾病的治疗靶点,对于通过调节 Akt 活性来提高肉品质品质的研究相对缺乏。Akt 主要通过影响蛋白质代谢、糖脂代谢及细胞凋亡进而影响肉的嫩度、色泽、多汁性等肉品质指标。综上所述,Akt 及其级联效应有可能是改善肉品质的重要靶点。

参 考 文 献

- [1] ERSAHIN T, TUNCBAG N, CETIN-ATALAY R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway[J]. *Molecular BioSystems*, 2015, 11(7): 1946-1954.
- [2] 石芳, 廖霞, 李瑶, 等. 植物多酚通过 PI3K/Akt 信号通路抗肿瘤作用研究进展[J]. *食品科学*, 2016, 37(15): 259-264.
SHI F, LIAO X, LI Y, et al. Plant polyphenols exert anti-tumor activity by the PI3K/Akt signaling pathway: A review [J]. *Food Science*, 2016, 37(15): 259-264.
- [3] SCHIAFFINO S, MAMMUCARI C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: Insights from genetic models[J]. *Skeletal Muscle*, 2011, 1(1): 1-14.
- [4] XU F, NA L, LI Y, et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours[J]. *Cell and Bioscience*, 2020, 10(1): 54.
- [5] DATTA S R, BRUNET A, GREENBERG M E. Cellular survival: A play in three AKTS[J]. *Genes & Development*, 1999, 13(22): 2905-2927.
- [6] USHIO-FUKAI M, ALEXANDER R W, AKERS M, et al. Reactive oxygen species mediate the activation of Akt/protein kinase B by angiotensin II in vascular smooth muscle cells[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(32): 22699-22704.
- [7] GULLUNI F, DESANTIS M C, MARGARIA J P, et al. Class II PI3K Functions in cell biology and disease[J]. *Trends in Cell Biology*, 2019, 29(4): 339-359.

- [8] KANG B W, CHAU I. Molecular target: Pan-AKT in gastric cancer[J]. *ESMO Open*, 2020, 5(5): e000728.
- [9] 李艳娇. 日粮淀粉水平与类型对育肥猪生长和肉品质的影响及其作用机制研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2016.
- Li Y J. Effects and mechanisms of starch levels and types on growth and meat quality of finishing pigs [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2016.
- [10] ALESSI D R, JAMES S R, DOWNES C P, et al. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase Balpha[J]. *Current Biology*, 1997, 7(4): 261-269.
- [11] CALLEJA V, LAGUERRE M, PARKER P J, et al. Role of a novel PH-kinase domain interface in PKB/Akt regulation: Structural mechanism for allosteric inhibition[J]. *PLoS Biology*, 2009, 7(1): 189-200.
- [12] 李欣. PDK1 结构与功能研究进展[J]. 攀枝花学院学报, 2014, 31(2): 92-95.
- LI X. Research progress on structure and function of PDK1[J]. *Journal of Panzhihua University*, 2014, 31(2): 92-95.
- [13] HINDIE V, STROBA A, ZHANG H, et al. Structure and allosteric effects of low-molecular-weight activators on the protein kinase PDK1[J]. *Nature Chemical Biology*, 2009, 5(10): 758-764.
- [14] MANNING B D, TOKER A. AKT/PKB signaling: Navigating the network[J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405.
- [15] MORTON C R, DU H J, XIAO H M, et al. Inhibition of nociceptive responses of lumbar dorsal horn neurones by remote noxious afferent stimulation in the cat[J]. *Pain*, 1988, 34(1): 75-83.
- [16] JOUNG S M, PARK Z Y, RANI S, et al. Akt contributes to activation of the TRIF-dependent signaling pathways of TLRs by interacting with TANK-binding kinase 1[J]. *Journal of Immunology*, 2011, 186(1): 499-507.
- [17] 陈晨, 殷园园, 武夏芳, 等. 活性氧通过 MAPKs 和 PI3K/AKT 通路激活 Nrf2 研究进展[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(6): 870-873.
- CHEN C, YIN Y Y, WU X F, et al. Advance in researches on role of MAPK and PI3K/AKT pathways in ROS-induced activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2[J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2016, 32(6): 870-873.
- [18] PAPAIAHGARI S, YERRAPUREDDY A, HASSOUN P M, et al. EGFR-activated signaling and actin remodeling regulate cyclic stretch-induced NRF2-ARE activation[J]. *American Journal of Respiratory Cell & Molecular Biology*, 2007, 36(3): 304-312.
- [19] CONDE-DUSMAN M J, DEY P N, ELIA-ZUDAIRE O, et al. Control of protein synthesis and memory by GluN3A-NMDA receptors through inhibition of GIT1/mTORC1 assembly[J]. *Elife*, 2021, 10: 1-34.
- [20] KANG P, WANG X, WU H, et al. Glutamate alleviates muscle protein loss by modulating TLR4, NODs, Akt/FOXO and mTOR signaling pathways in LPS-challenged piglets[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182246.
- [21] WEI X, LUO L, CHEN J. Roles of mTOR signaling in tissue regeneration[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1075.
- [22] CHEN W, PAN Y, WANG S, et al. Cryptotanshinone activates AMPK-TSC2 axis leading to inhibition of mTORC1 signaling in cancer cells[J]. *Bmc Cancer*, 2017, 17(1): 34.
- [23] TIAN Z, CUI Y, LU H, et al. Effect of long-term dietary probiotic *Lactobacillus reuteri* 1 or antibiotics on meat quality, muscular amino acids and fatty acids in pigs[J]. *Meat Science*, 2021, 171: 108234.
- [24] 肖静静. 糖皮质激素影响肉仔鸡骨骼肌蛋白质合成的途径研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2012.
- XIAO J J. The pathway of glucocorticoids in regulating protein synthesis of chicken skeletal muscle [D]. Tai'an: Shandong Agricultural University, 2012.
- [25] FANG L, WANG H, ZHOU L, et al. Akt-FOXO3a signaling axis dysregulation in human oral squamous cell carcinoma and potent efficacy of FOXO3a-targeted gene therapy[J]. *Oral Oncology*, 2010, 47(1): 16-21.
- [26] SALTO R, VÍLCHEZ J, CABRERA E, et al. Activation of ERK by sodium tungstate induces protein synthesis and prevents protein degradation in rat L6 myotubes[J]. *FEBS Letters*, 2016, 588(14): 2246-2254.
- [27] LIU P J, HU Y S, WANG M J, et al. Nutrient weight against sarcopenia: Regulation of the IGF-1/

- PI3K/Akt/FOXO pathway in quinoa metabolites [J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2021, 61: 136–141.
- [28] 程海星. *FoxO1, Myf6* 基因的甲基化水平和表达量与羊肉品质关系的研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2016.
- CHENG H X. Study on the relationship of the methylation and expression of *FoxO1, Myf6* gene and meat quality in sheep[D]. Huhhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2016.
- [29] 王建兵. 叶绿醇对猪肉品质的调控作用及机理研究[D]. 广州: 华南农业大学, 2017.
- WANG J B. The roles and mechanisms of phytol on the meat quality of finishing pigs[D]. Guangzhou: South China Agricultural University, 2017.
- [30] CHEN Q, LIU Q, SUN Q, et al. Flavour formation from hydrolysis of pork sarcoplasmic protein extract by a unique LAB culture isolated from Harbin dry sausage[J]. *Meat Science*, 2015, 100: 110–117.
- [31] 魏秀丽, 谢小雷, 张春晖, 等. 猪宰后肌肉体系中 μ -calpain 及肌原纤维蛋白理化特性的变化规律[J]. *中国农业科学*, 2015, 48(12): 2428–2438.
- WEI X L, XIE X L, ZHANG C H, et al. The variations in μ -calpain and physico-chemical characteristics of myofibrillar proteins in postmortem porcine muscle[J]. *Scientia Agricultura Sinica*, 2015, 48(12): 2428–2438.
- [32] WOJTYSIK D, CALIK J, KRAWCZYK J, et al. Postmortem degradation of desmin and dystrophin in breast muscles from capons and cockerels[J]. *Annals of Animal Science*, 2019, 19(3): 835–846.
- [33] 王玲. 普通牛 *FoxO1, FoxO3, FoxO4* 基因的克隆、表达及其对肉质性状的遗传效应分析[D]. 雅安: 四川农业大学, 2010.
- WANG L. Cloning, expression and genetic effects of bovine *FoxO1, FoxO3* and *FoxO4* genes on meat quality traits[D]. Ya'an: Sichuan Agricultural University, 2010.
- [34] GOTTLÖB K. Inhibition of early apoptotic events by Akt/PKB is dependent on the first committed step of glycolysis and mitochondrial hexokinase[J]. *Genes & Development*, 2001, 15(11): 1406–1418.
- [35] MAURER U, CHARVET C, WAGMAN A S, et al. Glycogen synthase kinase-3 regulates mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis by destabilization of MCL-1[J]. *Molecular Cell*, 2006, 21(6): 749–760.
- [36] 孙冠聪, 焦丹, 谢忠奎, 等. PI3K/AKT 通路在动物葡萄糖代谢中的研究进展[J]. *生命科学*, 2021, 33(5): 653–666.
- SUN G C, JIAO D, XIE Z K, et al. Research progress of PI3K/AKT pathway in animal glucose metabolism[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2021, 33(5): 653–666.
- [37] KRAMER H F, WITCZAK C A, TAYLOR E, et al. AS160 regulates insulin- and contraction-stimulated glucose uptake in mouse skeletal muscle[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(42): 31478–31485.
- [38] 费焯, 王雍, 龚仕英, 等. 苦荞清蛋白酶解物对高糖诱导的 HepG2 细胞胰岛素抵抗的保护作用[J]. *食品科学*, 2021, 42(1): 222–227.
- FEI Y, WANG Y, GONG S Y, et al. Protective effect of tartary buckwheat albumin hydrolysate on high glucose induced insulin resistance in HepG2 cells[J]. *Food Science*, 2021, 42(1): 222–227.
- [39] 郝一铭, 杨子慧, 刘洁, 等. 小麦烷基间苯二酚对 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗改善作用及机制[J]. *食品科学技术学报*, 2021, 39(4): 37–45.
- HAO Y M, YANG Z H, LIU J, et al. Protective effect and mechanism of wheat alkylresorcinols on insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2021, 39(4): 37–45.
- [40] CHEN P, WU X, GU X, et al. FoxO1 in micropterus salmoides: Molecular characterization and its roles in glucose metabolism by glucose or insulin-glucose loading[J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2021, 310: 113811.
- [41] FANG G, CHENG C, ZHANG M, et al. The glucuronide metabolites of kaempferol and quercetin, targeting to the AKT PH domain, activate AKT/GSK3 beta signaling pathway and improve glucose metabolism[J]. *Journal of Functional Foods*, 2021, 82(9): 104501.
- [42] BODIGA S, ZHANG R, JACOBS D E, et al. Protective actions of epoxyeicosatrienoic acid: Dual targeting of cardiovascular PI3K and KATP channels[J]. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology*, 2009, 46(6): 978–988.
- [43] COPENHAFFER T L, RICHERT B T, SCHINCKEL A P, et al. Augmented postmortem glycolysis does not occur early postmortem in AMPK γ 3-mutated

- porcine muscle of halothane positive pigs[J]. *Meat Science*, 2006, 73(4): 590–599.
- [44] MATARNEH S K, ENGLAND E M, SCHEFFLER T L, et al. The conversion of muscle to meat[J]. *Lawrie's Meat Science*, 2017: 159–185.
- [45] 刘泽超, 罗欣, 张一敏, 等. 宰后成熟对生鲜肉品质影响的研究进展[J]. *食品科学*, 2021, 42(21): 202–212.
- LIU Z C, LUO X, ZHANG Y M, et al. Progress in research on the effect of postmortem aging on the quality of fresh meat[J]. *Food Science*, 2021, 42(21): 202–212.
- [46] KRYCER J R, SHARPE L J, LUU W, et al. The Akt –SREBP nexus: Cell signaling meets lipid metabolism[J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2010, 21(5): 268–276.
- [47] HORTON J D, GOLDSTEIN J L, BROWN M S. SREBPs: Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2002, 109(9): 1125–1131.
- [48] DÜVEL K, YECIES J L, MENON S, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1[J]. *Molecular Cell*, 2010, 39(2): 171–183.
- [49] HOUDANE A, BULTOT L, NOVELLASDEMUNT L, et al. Role of Akt/PKB and PFKFB isoenzymes in the control of glycolysis, cell proliferation and protein synthesis in mitogen-stimulated thymocytes[J]. *Cell Signal*, 2017, 34: 23–37.
- [50] 王燕新, 廖圆圆, 阿依木古丽, 等. 绵羊脂肪代谢与调控机理研究进展[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2020(9): 33–36.
- WANG Y X, LIAO Y Y, AYIMUGULI, et al. Recent progress on the mechanism of fat metabolism in sheep[J]. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*, 2020(9): 33–36.
- [51] 谢晨. 日粮淀粉类型对育肥猪消化代谢的影响及其作用机制研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2018.
- XIE C. Effects of dietary starch types on digestion, metabolism and related metabolism of finishing pigs [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2018.
- [52] TANG Y, WALLACE M, SANCHEZ-GURMACHES J, et al. Adipose tissue mTORC2 regulates ChREBP-driven de novo lipogenesis and hepatic glucose metabolism[J]. *Nature Communications*, 2016, 21(7): 11365.
- [53] DONG L, JIN Y, CUI H, et al. Effects of diet supplementation with rumen-protected betaine on carcass characteristics and fat deposition in growing lambs[J]. *Meat Science*, 2020, 166: 108154.
- [54] JIA G, MITRA A K, GANGAHAR D M, et al. Insulin-like growth factor-1 induces phosphorylation of PI3K –Akt/PKB to potentiate proliferation of smooth muscle cells in human saphenous vein[J]. *Experimental & Molecular Pathology*, 2010, 89(1): 20–26.
- [55] 刘吉茹, 朱宇旌, 邵彩梅, 等. 磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸蛋白激酶信号途径及其在肌肉生长发育中的调控机制[J]. *动物营养学报*, 2013, 25(4): 692–698.
- LIU J R, ZHU Y J, SHAO C M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase signaling pathway and its regulation mechanisms in muscle growth and development[J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2013, 25(4): 692–698.
- [56] HAUSENLOY D J, TSANG A, YELLON D M. The reperfusion injury salvage kinase pathway: A common target for both ischemic preconditioning and postconditioning[J]. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2005, 15(2): 69–75.
- [57] 刘祥华, 罗湘筠, 李文倩. 电针对骨骼肌萎缩模型大鼠的干预效果及作用机制研究[J]. *针灸临床杂志*, 2020, 36(9): 65–69.
- LIU X H, LUO X Y, LI W Q. Intervention effect and mechanism of electro-acupuncture on skeletal muscle atrophy model rats [J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2020, 36(9): 65–69.
- [58] ZHOU H, LI X M, MEINKOTH J, et al. Akt regulates cell survival and apoptosis at a postmitochondrial level[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2000, 151(3): 483–494.
- [59] 李兆亭, 陈文学, 刘星, 等. Bcl-2 蛋白介导 Caspases 级联反应对牛肉嫩化的作用机制[J]. *食品工业科技*, 2018, 39(22): 41–45, 49.
- LI Z T, CHEN W X, LIU X, et al. Mechanism of Bcl-2 protein mediated caspases cascade reaction on beef tenderization [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2018, 39(22): 41–45, 49.
- [60] MILANO G, VON SEGESSER L K, MOREL S, et al. Phosphorylation of phosphatidylinositol-3-kinase-protein kinase B and extracellular signal-regulated

- kinases 1/2 mediate reoxygenation-induced cardioprotection during hypoxia [J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2010, 235(3): 401–410.
- [61] 王琳琳, 陈炼红, 韩玲, 等. 茶多酚对宰后牦牛肉线粒体细胞凋亡和肌肉嫩度的影响[J]. *农业机械学报*, 2019, 50(10): 352–359, 366.
- WANG L L, CHEN L H, HAN L, et al. Effects of tea polyphenols on mitochondrial apoptosis and meat tenderness in post-mortem yak meat[J]. *Transactions of the Chinese Society for Agricultural Machinery*, 2019, 50(10): 352–359, 366.
- [62] CHAVES A L F, DE LIMA P O, SANTOS H B, et al. Effects of digoxin and Na, K-ATPase immunoprecipitation on human oral squamous carcinomas[J]. *Anticancer Research; International Journal of Cancer Research and Treatment*, 2014, 34(10): 5397–5403.

The Effect of Protein Kinase B (Akt) Activity and Akt Cascade on Meat Quality

Chen Xiaoyu¹, Liu Chang^{1,2}, Dou Lu¹, Yang Zhihao¹, Te Gusi³, Su Lin¹, Zhao Lihua¹, Jin Ye^{1*}

¹College of Food Science and Engineering, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018

²Inner Mongolia Vocational College of Chemical Engineering, Hohhot 010018

³Bureau of Agriculture, Animal Husbandry and Science and Technology of Wulate Zhongqi, Bayannur 015300, Inner Mongolia)

Abstract The protein kinase B is significant serine/threonine protein kinase in eukaryotic cells. It is also a pivotal downstream signal molecule of phosphatidylinositol 3-kinase. Akt can play a crucial role in protein metabolism by regulating the activity of mammalian target of rapamycin, glycogen synthesis kinase 3 or forkhead box; glycogen synthesis or glycolysis can also be regulated by phosphorylation of FoxO and GSK-3. It can also regulate sterol regulatory element-binding transcription factor and mTOR signaling pathway to promote lipid synthesis. In addition, it can phosphorylate FoxO, precursor apoptotic proteins (such as bad, Bcl-2) or Caspase-9 to inhibit the apoptosis pathway and ultimately affects meat quality. In conclusion, Akt and its downstream signaling pathways may be an significant target to improve meat quality. In this article, the activation mechanism and cascade effect of Akt as well as its effect on meat quality were reviewed, with the aim of providing a foundation for improving the meat quality.

Keywords protein kinase B (PKB/Akt); cascading effect; energy metabolism; apoptosis; meat quality