

## 친환경 육계 생산을 위한 장 점막 밀접 접합 단백질의 발현량 조절이 생산성에 미치는 효과: Meta-analysis\*

전은정\*\* · 박명선\*\* · 한재규\*\* · 김정용\*\* · 안성일\*\*\*

### Effect of Intestinal Tight Junction Protein Expression on Growth Performance for Eco-friendly Broiler Production: Meta-analysis

Jeon, Eun-Jeong · Park, Myung-Sun · Han, Jae-Kyu · Kim, Joung-Yong · Ahn, Sung-Il

In this study, a meta-analysis was performed to determine the correlation between the expression of tight junction protein in the intestine and the productivity of broiler chickens. A total of 9 papers were selected in which the result values consisted of the mean and standard deviation value, and the standardized mean difference was calculated to compare the mean of the control and treatment groups. A meta-regression test was conducted to determine the effect of each type of tight junction protein. The TJPs observed in each study were claudin1, claudin2, claudin3, occludin, ZO1, ZO2, etc., and the indicators to indicate the productivity of broilers were body weight gain (BWG), feed intake (FI), and feed conversion rate (FCR), average daily feed intake (ADFI), average daily gain (ADG), and feed/gain ratio (FPG). Although there are differences depending on the type of TJP, it was found that the change in expression level had a close effect on the productivity of broilers. In particular, occludin significantly correlated with body weight gain, feed intake, and feed conversion rate. Based on the results of this study, a study on a method to effectively increase the expression level of TJP is expected to contribute to improving the productivity of broilers and producing safe livestock products.

Key words : broiler, occludin, tight junction protein

\* 이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2020R1C1C1010982).

\*\* 전북대학교 축산학과 박사과정

\*\*\* Corresponding author, 전북대학교 농업생명과학대학 동물자원과학과 비전임교원(sorzente@naver.com)

## I. 서 론

육계의 장 건강은 비용면에서 효율적인 성장률을 달성하기 위한 중요한 요소이며 친환경 육계 생산에 있어 중요한 요소이다. 특히, 소장은 영양소 흡수 및 대사 조절을 통해 기본 대사를 관리하는 핵심적인 기관이다. 각종 감염인자, 환경 및 관리 조건과 같은 몇 가지 요인들이 장 건강 상태에 부정적인 영향을 끼칠 수 있다. 그리고 결과적으로는 영양소 흡수를 악화시켜 생산성을 떨어뜨린다(Yegani and Korver, 2008). 장 점막은 영양소의 소화와 흡수뿐만 아니라 그 구조가 온전히 유지되도록 하는 데에 중요한 역할을 한다(Turner, 2009). 따라서 사료 효율과 환경 친화적 육계 생산은 장 점막의 구조적 건강상태에 달려 있다고 할 수 있다(Zhang et al., 2017).

장 점막 상피세포는 단일 층으로 이루어졌고, 밀접 접합(tight junction, TJ)에 의해 서로 연결되어 있다(Turner, 2009; Shen et al., 2011). 장 점막은 작은 분자의 수송에 관련된 막 투과성을 조절하고 장내 유해 물질로부터 점막 세포를 보호하는 역할을 한다(Steed et al., 2010). TJ는 점막 상피와 내피 사이에 유체 구획을 생성하도록 하고, 운반된 용질(solute)과 물의 누출을 방지하고, 세포 주변 경로를 봉인하는 다중 단백질 접합 복합체로서, 양이온, 음이온 및 물 등에 대한 선택적 채널을 형성하고 누출 경로를 조절하는 역할을 한다.

점막의 TJ는 체내 대부분의 기관의 체계적 발달과 기능에 매우 중요한 기능을 한다(Cerejido et al., 1988). TJ를 이루는 단백질 중 occludin, junctional adhesion molecule (JAM), claudin 및 zonula occludens (ZO) 등은 장의 외벽을 형성하는 독특한 단백질이며(Schneeberger and Lynch, 2004), 이러한 TJ protein (TJP)의 파괴는 항원 투과 및 박테리아 유입 증가의 원인이 된다(Ulluwishewa et al., 2011). 따라서, TJP의 발현량과 육계의 건강 및 생산성에는 어떠한 상관관계가 존재할 수 있다는 가정을 할 수 있다. 하지만 이에 대한 구체적이고 체계적인 연구 결과를 찾기는 쉽지 않다.

메타분석(meta-analysis)이란 공통된 주제에 대한 다수의 개별 연구결과들을 동일한 측정치로 환산하여 종합적인 결론을 얻어내는 분석기법이다. 특히 메타분석방법은 각 연구결과들을 가중평균 요약추정치로 결합하여 연구 대상의 수를 증가시켜 통계적인 정확도를 높임으로써 개별연구의 한계를 극복할 수 있는 장점을 가지고 있다(Egger and Smith, 1997; Noble Jr., 2006; Borenstein et al., 2011). 이에 본 연구에서는 TJP의 발현량의 변화와 육계의 생산성이 어떠한 상관성을 가지고 있는지를 meta-analysis 기법을 이용해 알아보았다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 자료의 수집

본 연구에서는 TJP 발현량과 육계의 생산성에 관한 논문들을 언어에 상관없이 학술검색 데이터베이스인 Google scholar를 이용하여 수집하였다. 총 46개의 검색된 논문 중 TJP 발현 정도와 체중, 사료섭취량 및 사료요구율과 같은 생산성을 나타내는 지표에 관한 결과가 모두 수치로 표현된 논문들을 다시 선별하였고, 최종적으로 TJP 발현량을 수치로 표현한 총 9편의 논문을 분석에 사용하였다(Table 1). 본 분석에 이용된 자료의 특성은 Table 2에서 보는 것과 같다.

Table 1. Information of used studies

Author	Year	Item <sup>1</sup>	Tight junction protein <sup>2</sup>
Osho et al.	2019	BWG, FI	Claudin 1, ZO1, ZO2
Cheng et al.	2019	ADFI, ADG, FPG	Occludin, ZO1, claudin2, claudin3
Mohamed et al.	2020	BWG, FCR, FI	Occludin
Tan et al.	2019	BWG, FCR, FI	Claudin1, occludin
Osho and Adeola	2020	BWG, FI	Claudin1, occludin
Del Vesco et al.	2020	BWG, FI	Claudin1, occludin
Goo et al.	2019a	BWG, FI	Claudin1, occludin, ZO1
Goo et al.	2019b	BWG, FI	Claudin1, occludin, ZO1
Dong et al.	2020	BWG, FCR	Claudin1, occludin, ZO1

<sup>1</sup> ADG: average daily gain; ADFI: average daily feed intake; BWG: body weight gain; FI: feed intake; FCR: feed conversion rate; FPG: feed/gain ratio

<sup>2</sup> ZO1: zonula occludens1; ZO2: zonula occludens2

Table 2. Descriptive statistics for used data

Traits <sup>1</sup>	Mean	Min.	1 <sup>st</sup> Qu. <sup>2</sup>	Median	3 <sup>rd</sup> Qu.	Max.
Claudin1	1.197	0.110	0.740	0.970	1.008	8.170
Claudin2	0.935	0.840	0.885	0.950	1.000	1.000
Claudin3	0.839	0.620	0.693	0.870	1.000	1.000
Occludin	3.360	0.230	0.954	1.006	1.357	32.490
ZO1	1.039	0.220	0.895	1.000	1.040	2.470

Traits <sup>1</sup>	Mean	Min.	1 <sup>st</sup> Qu. <sup>2</sup>	Median	3 <sup>rd</sup> Qu.	Max.
ZO2	1.070	0.190	0.843	1.000	1.000	2.440
ADG	54.27	31.30	33.40	50.75	77.00	79.40
ADFI	92.60	46.00	47.00	88.10	141.20	142.00
BWG	1147.15	40.31	649.25	1282.50	1835.94	2099.43
FI	1751.10	90.50	757.20	1805.50	3049.70	3304.10
FCR	1.526	1.340	1.410	1.580	1.610	1.720
FPG	1.423	1.400	1.400	1.410	1.433	1.470

<sup>1</sup> ADG: average daily gain; ADFI: average daily feed intake; BWG: body weight gain; FI: feed intake; FCR: feed conversion rate; FPG: feed/gain ratio; ZO1: zonula occludens1; ZO2: zonula occludens2

<sup>2</sup> Qu: quartile

## 2. 자료의 분석

개별 논문에서 생산성(체중, 사료섭취량 및 사료요구율)의 변화와 TJP 발현량의 변화는 Ahn 등(2020)의 방법을 참고하여 표준화평균차(standardized mean difference) 분석법으로 계산하였고, 표준화된 TJP 변화 정도와 생산성 변화 정도를 연결하여, Ahn 등(2020)의 방법을 이용하여 메타 회귀 분석(meta regression analysis)으로 최종 결론을 도출하였다. 유의수준 5%로 가설검정을 수행하였다. 일련의 분석은 R statistical program (ver. 4.0.3)의 meta package를 사용하였다(R Development Core Team, 2010).

## Ⅲ. 결 과

### 1. 자료의 특성

총 9개의 연구에서 83개의 실험결과를 분석에 사용하였다. TJP는 claudin1, claudin2, claudin3, occludin, ZO1 및 ZO2 등을 조사하였고, 육계 생산성 지표로는 BWG, FI, FCR 및 DFI 등을 조사하였다.

### 2. TJP의 종류별 발현량이 육계 생산성에 미치는 효과

TJP 종류에 따라서 다르지만, TJP 발현량과 생산성 변화가 서로 연관되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 증체량 변화에 있어 occludin이 유의적인 상관성을 갖고 있는 것으로 관찰

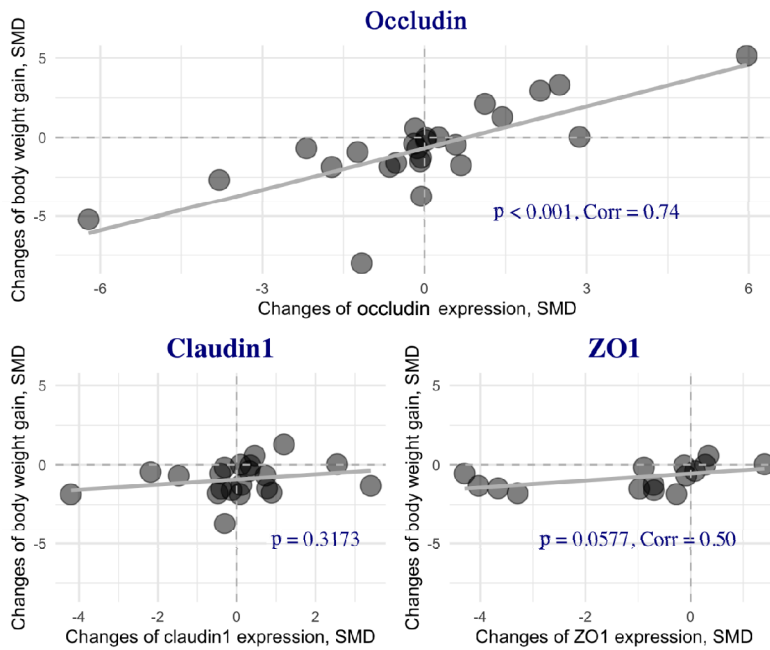


Fig. 1. Meta-regression of tight junction proteins expression vs. body weight gain.  
Corr, correlation coefficient; ZO, zonula occludens; SMD, standardized mean difference.

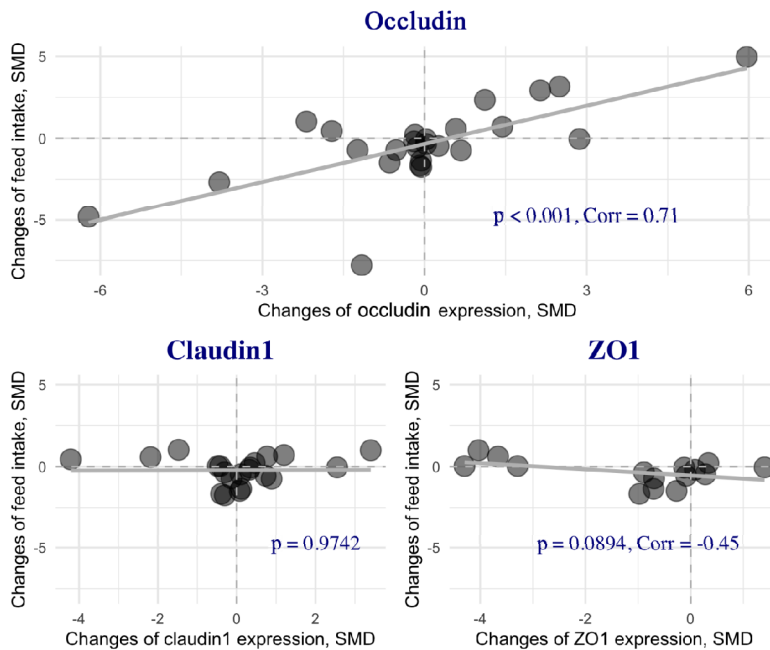


Fig. 2. Meta-regression of tight junction proteins expression vs. feed intake.  
Corr, correlation coefficient; ZO, zonula occludens; SMD, standardized mean difference.

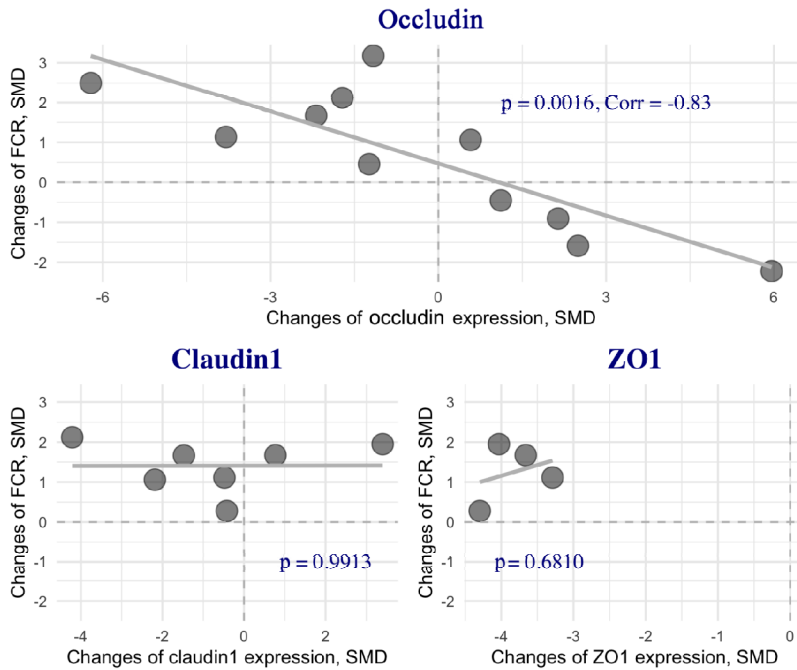


Fig. 3. Meta-regression of tight junction proteins vs. feed conversion rate.

Corr, correlation coefficient; ZO, zonula occludens; SMD, standardized mean difference.

되었다( $p < 0.05$ ). 그리고 occludin 발현량이 증가할수록 증체량이 증가하였다(Fig. 1). 그리고 ZO1 단백질 발현량이 증가할수록 증체량이 증가하는 경향이 있는 것으로 나타났다( $p = 0.057$ ). Occludin 발현량이 증가함에 따라, 사료 섭취량이 유의적으로 증가하였다( $p < 0.05$ ). 그러나 ZO1 단백질 발현량이 증가함에 따라서 사료 섭취량은 감소하는 경향이 관찰되었다( $p = 0.089$ ) (Fig. 2). 사료 요구율의 경우, occludin 발현량이 증가함에 따라서 유의적으로 감소하였다( $p < 0.05$ ). 다른 TJ 단백질 발현량과는 유의적인 상관성이 관찰되지 않았다(Fig. 3).

#### IV. 고 찰

Claudin은 extracellular domain을 고리형태로 뭉쳐 tight junction fibril의 core protein으로 작용하는 단백질이다. TJ 중 occludin은 가장 먼저 발견된, 세포막을 4회 관통하는 내재성 막 단백질이며 그 발현정도가 TJ의 생물학적 기능성과 높은 상관관계가 있다(Schlüter et al., 2004; Matter et al., 2005). Occludin은 tight junction fibril을 따라 claudin과 결합하는 단백질로 TJ의 형성, 유지 및 기능을 조절하는 것으로 나타났지만 정확한 작용 메커니즘은 여전히 파악하기 어렵고 아직 그 기능이 완벽히 밝혀져 있지 않은 상태이다. ZO1은 TJ1 유전

자에 의해 암호화되는 분자량 220 kD의 말초 막 단백질로서, 지질 이중층 내에서 섬유질과 유사한 구조인 TJ 가닥 단백질을 액틴 세포 골격에 교차 연결하고 고정시키는 역할을 한다 (Gonzalez-Mariscal et al., 2003).

이러한 TJ로 이루어지는 TJ는 두 세포의 세포막 사이에 TJ가 결합하여 세포 간에 생길 수 있는 공간을 완벽하게 봉합하여 세포 사이로 물질이 이동하지 못하도록 한다. 따라서, 외부의 물질이 몸 안으로 들어오기 위해 강제로 세포를 거치도록 하여 물질을 원하는 방향으로 이동하도록 조절하고 외부의 유해한 물질이 몸 안으로 유입되는 것을 막는 역할을 한다(Suzuki, 2020).

장 점막 건강은 동물의 건강 유지에 밀접한 관련이 있다(Anderson and Van Itallie, 1995). 장 점막 손상은 염증 발생의 원인이 되고, 각종 병원성 미생물의 투과성을 높일 수 있다 (Burkholder et al., 2008; Deng et al., 2012). 가축 면역 측면에서 장 점막은 첫 번째 방어선으로 물리적 그리고 화학적 면역과 깊게 연관되어 있다(Secondulfo et al., 2004; Groschwitz and Hogan, 2009). 어떠한 이유에서 장 점막의 TJ 기능이 손상되거나 약화되면 장 투과성이 증가하고 염증반응이 증가한다. 특히 친염증성 사이토카인의 증가는 TJ 발현량을 감소시켜 장 건강상태를 더욱 악화시킬 수 있다(Caffarelli et al., 1993; Laudat et al., 1994; Groschwitz and Hogan, 2009; Cho and Hwang, 2017). Allergy 물질의 유입이나 미처 소화되지 못한 거대 영양소의 유입은 TJ 발현량에 영향을 미치고 장 점막의 구조적 변형을 초래한다(Chen et al., 2014). 비정상적인 TJ 발현과 TJ의 약화는 항원의 침투 증가의 원인이 된다(DeMeo et al., 2002; Ma and Madara, 2006). 병원균 감염은 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 및 IL-12 분비량을 증가시킨다. 이러한 pro-inflammatory cytokine/chemokine은 병원균 감염 피해를 억제하는데 효과적으로 작용한다. 하지만 동시에 TJ 발현량도 감소시켜 장 건강을 악화시킨다(Nusrat et al., 2000; Bruewer et al., 2006; Ma and Madara, 2006; Shen and Turner, 2006).

본 연구에서 장 점막의 TJ 발현량의 증가, 특히 occludin의 발현량 증가가 증체량과 사료섭취량의 증가 그리고 사료 요구율의 감소에 유의적인 상관성을 가지고 있는 것으로 나타났다. 따라서 TJ 발현량을 증가시키는 것은 육계 생산성 향상을 위한 영양 관리 및 사양 관리 전략이 될 수 있다. Stefanello 등(2020)은 유기산과 essential oil의 급여가 육계의 장 점막세포에서 claudin 및 occludin의 발현량을 증가시켰으며, 이는 결과적으로 육계의 사료효율 증가 및 생산성 증대로 이어졌다고 보고하였다. Swaggerty 등(2020)은 장 점막 kinome 분석을 이용하여 유기산-essential oil이 장 점막 면역에 영향을 미치는 것을 증명하였고, pro-inflammatory 및 anti-inflammatory cytokine이 균형 있게 증가하여 면역 활성이 향상된 것으로 보고하였다. 따라서, 앞서 언급했듯이 TJ 발현량 감소 및 TJ의 약화로 인해 발생하는 항원 침투의 증가는 염증성 cytokine을 증가시키게 되는데, 이는 동물의 증체에 쓰여야 할 사료에너지가 면역반응에 사용되도록 하여 동물의 생산성 악화로 이어질 수 있음을 시사한

다고 하겠다.

Castro 등(2020)은 사료 내 함황아미노산 수준을 증가시킴으로써 TJP 발현량을 증가시킬 수 있다고 하였다. Citric acid, sorbic acid, thymol 그리고 vanillin 이 혼합된 microcapsule 형태의 유기산-essential oil 복합제가 occludin 발현량을 증가시키는 것으로 보고되었다(Gheisar et al., 2015). 특히 lipopolysaccharide (LPS)와 같은 독성물질과 pro-inflammatory cytokine에 노출된 세포에서 occludin 발현량을 더욱 증가시키는 것으로 나타났다. 식물 유래 물질들은 장내 병원균 조절과 장 점막 자극을 통해 점막 건강을 증진시킬 수 있다. 그러나 유효 물질들이 장 점막에 도달해야 할 것이다. 즉 점막 건강 증진 효과를 위해서는 유효 물질을 점막으로 정확하게 이동시키는 제형 기술이 필요하다(Tugnoli et al., 2020).

## V. 적 요

본 연구에서는 meta-analysis를 통해 TJP의 발현량과 육계의 생산성 간의 상관관계를 살펴보았다. TJP의 발현량은 생산성의 향상과 밀접한 관계가 있는 것으로 나타났으며, 특히 occludin의 발현이 육계의 생산성과 가장 큰 상관관계를 보이는 것으로 나타났다. Occludin 발현량 조절과 장 점막 건강이 육계 생산성 향상을 위한 영양 관리 전략 지표로 활용될 수 있을 것이다.

[Submitted, January. 20, 2021; Revised, February. 4, 2021; Accepted, February. 19, 2021]

## References

1. Ahn, S. I., S. B. Cho, and N. J. Choi. 2020. Effect of dietary probiotics on colon length in an inflammatory bowel disease-induced murine model: A meta-analysis. *J. Dairy Sci.* 103(2): 1807-1819.
2. Anderson, J. M. and C. M. Van Itallie. 1995. Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability. *Am. J. Physiol.* 269(4): G467-G475.
3. Borenstein, M., L. V. Hedges, J. P. T. Higgins, and H. R. Rothstein. 2011. *Introduction to Meta-Analysis*. John Wiley & Sons. pp. 3-14.
4. Bruewer, M., S. Samarin, and A. Nusrat. 2006. Inflammatory bowel disease and the apical junctional complex. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1072(1): 242-252.



5. Burkholder, K. M., K. L. Thompson, M. E. Einstein, T. J. Applegate, and J. A. Patterson. 2008. Influence of stressors on normal intestinal microbiota, intestinal morphology, and susceptibility to *Salmonella enteritidis* colonization in broilers. *Poult. Sci.* 87(9): 1734-1741.
6. Caffarelli, C., G. Cavagni, I. S. Menzies, P. Bertolini, and D. J. Atherton. 1993. Elimination diet and intestinal permeability in atopic eczema: a preliminary study. *Clin. Exp. Allergy.* 23(1): 28-31.
7. Castro, F. L. S., Y. H. Tompkins, R. Pazdro, and W. K. Kim. 2020. The effects of total sulfur amino acids on the intestinal health status of broilers challenged with *Eimeria* spp. *Poult. Sci.* 99(10): 5027-5036.
8. Cerejido, M., L. Gonzalez-Mariscal, G. Avila, and R. G. Contreras. 1988. Tight junctions. *CRC Crit. Rev. Anat. Sci.* 111(5): 171-192.
9. Chen, T., X. Liu, L. Ma, W. He, W. Li, Y. Cao, and Z. Liu. 2014. Food allergens affect the intestinal tight junction permeability in inducing intestinal food allergy in rats. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 32(4): 345-353.
10. Cheng Y. F., Y. P. Chen, R. Chen, R. Su, Q. Zhang, Q. F. He, K. Wang, C. Wen, and Y. M. Zhou. 2019. Dietary mannan oligosaccharide ameliorates cyclic heat stress-induced damages on intestinal oxidative status and barrier integrity of broilers. *Poult. Sci.* 98(10): 4767-4776.
11. Cho, U. M. and H. S. Hwang. 2017. Anti-inflammatory effects of rebaudioside A in LPS-stimulated RAW264.7 macrophage cells. *J. Soc. Cosmet. Sci. Korea.* 43(2): 157-164.
12. DeMeo, M., E. A. Mutlu, A. Keshavarzian, and M. C. Tobin. 2002. Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *J. Clin Gastroenterol.* 34(4): 385-396.
13. Deng, X., Z. Li, and W. Zhang. 2012. Transcriptome sequencing of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis under desiccation and starvation stress in peanut oil. *Food Microbiol.* 30(1): 311-315.
14. Dong, Y., J. Lei, and B. Zhang. 2020. Effects of dietary quercetin on the antioxidative status and cecal microbiota in broiler chickens fed with oxidized oil. *Poult. Sci.* 99(10): 4892-4903.
15. Egger, M. and G. D. Smith. 1997. Meta-analysis. Potentials and promise. *BMJ.* 315(7119): 1371-1374.
16. Gheisar, M. M., A. Hosseindoust, and I. H. Kim. 2015. Evaluating the effect of microencapsulated blends of organic acids and essential oils in broiler chickens diet. *J. Appl. Poult. Res.* 24(4): 511-519.
17. Gonzalez-Mariscal, L., A. Betanzos, P. Nava, and B. E. Jaramillo. 2003. Tight junction

- proteins. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 81(1): 1-44.
18. Goo, D., J. H. Kim, H. S. Choi, G. H. Park, G. P. Han, and D. Y. Kil. 2019a. Effect of stocking density and sex on growth performance, meat quality, and intestinal barrier function in broiler chickens. *Poult. Sci.* 98(3): 1153-1160.
  19. Goo, D., J. H. Kim, G. H. Park, J. B. Delos Reyes, and D. Y. Kil. 2019b. Effect of stocking density and dietary tryptophan on growth performance and intestinal barrier function in broiler chickens. *Poult. Sci.* 98(10): 4504-4508.
  20. Groschwitz, K. R. and S. P. Hogan. 2009. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124(1): 3-20.
  21. Laudat, A., P. Arnaud, A. Napoly, and F. Brion. 1994. The intestinal permeability test applied to the diagnosis of food allergy in paediatrics. *West Indian Med. J.* 43(3): 87-88.
  22. Ma, T. and J. Madara. 2006. Tight Junctions and the intestinal barrier. In: Johnson, R., editor. *Textbook of Gastrointestinal Physiology*. Burlington, Ma: Elsevier Academic Press. pp. 1559-1594.
  23. Matter, K., S. Aijaz, A. Tsapara, and M. S. Balda. 2005. Mammalian tight junctions in the regulation of epithelial differentiation and proliferation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 17(5): 453-458.
  24. Mohamed F. F., M. M. Hady, N. F. Kamel, and N. M. Ragaa. 2020. The impact of exogenous dietary nucleotides in ameliorating *Clostridium perfringens* infection and improving intestinal barriers gene expression in broiler chicken. *Vet. Anim. Sci.* 10: 100130.
  25. Noble Jr, J. H. 2006. Meta-analysis: Methods, strengths, weaknesses, and political uses. *J Lab Clin Med.* 147(1): 7-20.
  26. Nusrat, A., J. R. Turner, and J. L. Madara. 2000. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. IV. Regulation of tight junctions by extracellular stimuli: nutrients, cytokines, and immune cells. *Am. J. Physiol.* 279(1): G851-G857.
  27. Osho, S. O. and O. Adeola. 2020. Chitosan oligosaccharide supplementation alleviates stress stimulated by in-feed dexamethasone in broiler chickens. *Poult. Sci.* 99(4): 2061-2067.
  28. Osho, S. O., W. W. Xiao, and O. Adeola. 2019. Response of broiler chickens to dietary soybean bioactive peptide and coccidia challenge. *Poult. Sci.* 98(11): 5669-5678.
  29. R Development Core Team. 2010. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. R Foundation for Statistical Computing. Retrived from <http://www.R-project.org>.
  30. Schlüter, H., R. Wepf, I. Moll, and W. W. Franke. 2004. Sealing the live part of the skin: The integrated meshwork of desmosomes, tight junctions and curvilinear ridge structures in

- the cells of the uppermost granular layer of the human epidermis. *Eur. J. Cell Biol.* 83 (11-12): 655-665.
31. Schneeberger, E. E. and R. D. Lynch. 2004. The tight junction: A multifunctional complex. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 286(6): C1213-C1228.
  32. Secondulfo, M., D. Iafusco, R. Carratu, L. deMagistris, A. Sapone, M. Generoso, A. Mezzogiorno, F. C. Sasso, M. Carteni, R. De Rosa, F. Prisco, and V. Esposito. 2004. Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type I diabetic patients. *Dig. Liver Dis.* 36(1): 35-45.
  33. Shen, L. and J. R. Turner. 2006. Role of epithelial cells in initiation and propagation of intestinal inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 290(4): G577-G582.
  34. Shen, L., C. R. Weber, D. R. Raleigh, D. Yu, and J. R. Turner. 2011. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu. Rev. Physiol.* 73: 283-309.
  35. Steed, E., M. S. Balda, and K. Matter. 2010. Dynamics and functions of tight junctions. *Trends Cell. Biol.* 20(3): 142-149.
  36. Stefanello, C., D. P. Rosa, Y. K. Dalmoro, A. L. Segatto, M. S. Vieira, M. L. Moraes, and E. Santin. 2020. Protected blend of organic acids and essential oils improves growth performance, nutrient digestibility, and intestinal health of broiler chickens undergoing an intestinal challenge. *Front. Vet. Sci.* 6: 491-500.
  37. Suzuki, T. 2020. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim. Sci. J.* 91(1): e13357.
  38. Swaggerty, C. L., R. J. Arsenault, C. Johnson, A. Piva, and E. Grilli. 2020. Dietary supplementation with a microencapsulated blend of organic acids and botanicals alters the kinome in the ileum and jejunum of *Gallus gallus*. *Plos one.* 15(7): e0236950.
  39. Tan, L., D. Rong, Y. Yang, and B. Zhang. 2019. The effect of oxidized fish oils on growth performance, oxidative status, and intestinal barrier function in broiler chickens. *J. Appl. Poult. Res.* 28(1): 31-41.
  40. Tugnoli, B., G. Giovagnoni, A. Piva, and E. Grilli. 2020. From Acidifiers to Intestinal Health Enhancers: How Organic Acids Can Improve Growth Efficiency of Pigs. *Animal.* 10(1): 134.
  41. Turner, J. R. 2009. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 9(11): 799-809.
  42. Ulluwishewa, D., R. C. Anderson, W. C. McNabb, P. J. Moughan, J. M. Wells, and N. C. Roy. 2011. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary

- components. *J. Nutr.* 141(5): 769-776.
43. Del Vesco, A. P., A. de Souza Khatlab, T. P. Santana, P. C. Pozza, M. A. M. Soares, C. O. Brito, and L. T. Barbosa. 2020. Heat stress effect on the intestinal epithelial function of broilers fed methionine supplementation. *Livest. Sci.* 240: 104-152.
44. Yegani, M. and D. Korver. 2008. Factors Affecting Intestinal Health in Poultry. *Poult. Sci.* 87(10): 2052-2063.
45. Zhang, C., X. H. Zhao, L. Yang, X. Y. Chen, R. S. Jiang, S. H. Jin, and Z. Y. Geng. 2017. Resveratrol alleviates heat stress-induced impairment of intestinal morphology, microflora, and barrier integrity in broilers. *Poult. Sci.* 96(12): 4325-4332.