

PCB 이성질체가 설치류 신경세포에 미치는 영향: 키토산의 효과

김 선 영*, 이 현 교

대구가톨릭대학교 의과대학 약리학교실

Effects of PCB Congeners in Rodent Neuronal Cells in Culture : Effects of Chitosan

Sun-Young Kim* and Hyun-Gyo Lee

Catholic University of Daegu, School of Medicine, Department of Pharmacology

ABSTRACT

The present study attempted to analyze the mechanism of PCB-induced neurotoxicity with respect to the PKC signaling. Since the developing neuron is particularly sensitive to PCB-induced neurotoxicity, we isolated cerebellar granule cells derived from 7-day old SD rats and grew cells in culture for additional 7 days to mimic PND-14 conditions. Only non-coplanar PCBs at a high dose showed a significant increase of total PKC activity at [³H]PDBu binding assay, indicating that non-coplanar PCBs are more neuroactive than coplanar PCBs in neuronal cells. PKC isoforms were immunoblotted with respective monoclonal antibodies. PKC- α and - ϵ were activated with non-coplanar PCB exposure. The result suggests that coplanar PCBs have a PKC pathway different from non-coplanar PCBs. Activation of PKC with exposure was dampened with treatment of high molecular weight of chitosan. Chitosan (M.W. > 1,000 kDa) inhibited the total activity of PKC induced by the non-coplanar PCBs. Translocation of PKC isoforms was also inhibited by the high molecular weight of chitosan. The study demonstrated that non-coplanar PCBs are more potent neurotoxic congeners than coplanar PCBs and the alteration of PKC activities by PCB exposure can be blocked with the treatment of chitosan. The results suggest a potential use of chitosan as a means of nutritional intervention to prevent the harmful effects of pollutant-derived diseases.

Key words : PCB, chitosan, structure-activity relation, neuron, PKC

서 론

PCB는 209가지의 이성체를 가지고 있다. 이 물

질들의 작용기전은 화학적인 구조 특성과 밀접한 관계를 가지고 있으며 구조에 따라서는 성장기 초기에 신경전달 물질의 변화와 같은 신경내분비계 장애를 유도하여 신경계 독성을 유발하는 특성을 가지고 있다(Safe, 1994). 다이옥신, PCB 및 이와 관련된 구조를 가진 화합물들은 인체의 모유에서 다량 발견되었으며 경우에 따라서는 젖먹이 아기

* To whom correspondence should be addressed.
Tel: +82-53-650-4337, Fax: +82-53-621-4106
E-mail: ksuny@cu.ac.kr

가 성인의 50 배정도 더 노출되므로 신생아가 특수 위해성 집단임을 WHO가 최근 보고한 바 있다 (WHO, 1996). 모유의 PCB 및 다이옥신 검출은 우리나라의 식약청에서도 최근 보고한 바 있어 이들 화합물에 대한 성장기 신경 내분비 장애 연구가 어느 때보다도 절실히 요구되는 현실이다. 이들 화합물들은 역학조사 결과 임신 중 노출된 태아의 경우 성장과정에서 청각장애, 기억 및 학습의 장애, 운동 신경 장애 등이 관련되어 있는 것으로 보고된 바 있다 (Vreugdenhil *et al.*, 1999). 따라서 미국 환경청 등에서는 PCB류의 lactational and perinatal exposure에 따른 신생아의 신경독성의 영향을 평가하는 사업을 시작하고 있다. 특히 신경 세포의 성장 및 발달은 early developmental age에 심각한 영향을 받을 수 있으므로 생후 날짜별 신경 독성의 marker를 찾는 일에 많은 관심이 집중되고 있다. PCB는 우리 주변에 널리 퍼져 있고 먹이사슬을 통해 체내에도 축적되어 인체의 위해성이 우려되는 대표적인 환경오염물질이다. 다이옥신은 산업화과정에서 극미량이 불순물로 발생하는 반면 PCB는 지난 수십 년간 수십만 톤이 생산되어 산업용 제재로 널리 사용되어왔으며 과거에 생산된 산업제품으로부터도 지속적인 환경오염을 일으키는 물질이다 (Safe, 1994). 동물 실험 등을 통하여 PCB는 두뇌의 갑상선 호르몬 및 신경전달물질의 조절을 교란시켜 정상적인 두뇌의 발달에 장애를 일으키며 행동발달장애, 인식장애, 기억장애 등 지적 발달에도 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 특히, 이러한 독성은 태아 상태나 출생 초기의 노출과 관련이 높아 신경세포의 발달이 활발한 태아 또는 영아의 두뇌에 큰 영향을 주는 것으로 알려져 있다 (Kodavanti *et al.*, 1993; Kodavanti *et al.*, 1996; Yang and Kodavanti, 2001).

따라서 태반이나 모유를 통한 PCB의 전달이 우려되는 태아 및 신생아 시기의 두뇌에 대한 PCB의 신경 독성작용은 앞으로 활발한 연구가 요구되는 분야이다 (Abraham *et al.*, 1999). 또한, PCB의 신경독성작용을 구조적 특성에 따라 선별하고 이들의 노출에 따른 위해성을 민감하게 반영할 수 있는 생체지표의 개발은 환경오염물질에 의한 인체의 위해성을 보다 명확하게 평가하고 국민의 건강을 증진시키는 데 시급한 과제이다. 그러나 지금까지 PCB에 의한 신경내분비계 교란현상은 알려져

있는 반면 이와 관련된 독성기전이나 구조적 특성에 따른 작용은 잘 알려져 있지 않다.

본 연구는 신경세포의 성장 발달 및 신경계 내분비호르몬의 조절에 영향을 주는 작용 기전의 분석을 통하여 PCB가 신경 독성에 미치는 영향을 이해하고자 한다. 또한 PCB의 구조적 특성에 따른 작용기전을 확보함으로써 PCB의 효율적인 위해성 평가의 기틀을 마련하고 구조적 특성에 민감하게 반응하는 작용기전을 이해하고자 하였다. 아울러 PCB와 같은 환경오염물질에 의한 신경독성을 예방 또는 차단하는 방법을 모색하기 위해 해양 생리활성 물질의 영향을 평가하고 이 물질의 활용가능성을 제시하고자 하였다.

실험 방법

1. 시약 및 연구 대상물질

일반 시약은 Sigma (St. Louis, MO)사에서 구입하였으며 PKC의 항체 등은 Transduction laboratory (Lexington, KY)에서 [³H]PDBu는 Amersham (Santa Cruz, CA)사에서 구입하였다. 이성질체 중 본 연구에 사용된 PCB는 coplanar 형태인 PCB-77 (3, 3', 4, 4'-tetraCB) 및 PCB-126 (3, 3', 4, 4', 5-pentaCB)와 non-coplanar 구조인 PCB-105 (2, 3, 3', 4, 4'-pentaCB)와 PCB-167 (2, 3, 4, 4', 5-hexaCB)는 ACCU standard (RTP, USA) 제품이 사용되었다.

2. 화학물질 및 키토산 노출

PCB는 DMSO에 녹여 stock solution을 준비한 후 세포 배양액내의 DMSO가 0.1% 이하가 되도록 희석하였다. 키토산은 1% acetic acid에 녹인 후 stock 용액을 만들었으며 pH는 5.9로 유지하였다. 키토산은 본 대학교 식품공학과 노홍균 교수님이 제공하였다. PKC 분석은 PCB를 15분 노출 후 이루어졌다.

3. 소뇌과립층신경세포 (cerebellar granule cell) 배양

생후 7일된 SD rat의 소뇌를 분리한 뒤 trypsin 처리하였다. 최종 세포농도가 1×10^6 cells/mL 되게 한 뒤 poly-L-lysine으로 처리된 12-well culture

plate에 1.5 mL의 cell suspension을 넣었고 37°C, 5 % CO₂ incubator에서 배양하였다. 세포가 착상한 후 24~48 hr 지나서 non-neuronal cell의 성장을 억제하기 위하여 cytosine arabinoside (5 µM)을 투여했다(Kodavanti and Tilson, 1997). 7일간 배양한 후 내분비 장애물질을 노출시켰다.

4. [³H] phorbol ester binding

12-well culture plate에서 7일간 배양된 세포를 Locke's buffer로 세척한 후 실험대상물질과 2 nM [³H]PDBu를 함유하는 Locke's buffer으로 15분간 배양하였다. 배양액을 제거하고 완충액으로 3회 세척한 후 0.1 M NaOH 1 mL로 혼탁 시킨 다음 0.7 mL을 9 mL의 Ultima gold에 섞어 scintillation spectroscopy로 방사능을 측정하였다(Kodavanti *et al.*, 1996).

5. Cell fractionation

Cytosol과 membrane fraction사이의 PKC isozyme을 분리하기 위해 환경오염물질에 노출된 뇌 조직 또는 배양세포에 buffer A (protease inhibitor 포함: PMSF, leupeptin, pepstatin)를 처리하였다. Sonication 후 100,000 × g에서 1시간 동안 원심분리하여 상층은 cytosol fraction으로 분리하고 침전물은 buffer B로 30분간 추출한 후 원심분리하고 상층액을 detergent-soluble membrane fraction으로 분리하였다.

6. Western blot

Protein kinase C (PKC) isozyme의 변화를 측정하기 위하여 cellular fraction 또는 extract에 대해 western blot을 실시하였다. cellular fraction의 sample을 12 % acrylamide gel에서 전기영동한 후 Bio-rad의 transfer chamber를 사용하여 nitrocellulose paper에 10 V로 30 분에 걸쳐 blotting하고 blocking buffer로 1시간 동안 반응시킨 후 각각의 monoclonal 혹은 polyclonal antibody를 적당한 비율로 희석한 후 1시간 동안 반응시켰다. 2회 세척 후 secondary IgG로 1시간 동안 반응시키고 ECL system을 사용하여 X-ray film에 최적의 시간 동안 노출시킨 후 현상하였다.

7. 통계분석

실험결과와 통계학적 처리는 Student's *t*-test를 사용하였으며 $p < 0.05$ 수준 이하에서 유의성을 결정하였다.

결과 및 고찰

1. Protein Kinase C의 영향

[³H]PDBu을 이용하여 PKC의 전체적인 활성을 분석한 결과 coplanar PCB에 비해 non-coplanar PCB의 활성이 높게 나타나 신경세포 내 PKC 활성형 PCB는 non-coplanar 구조가 neuroactive한 화학적 구조임을 확인하였다(Table 1). Coplanar 구조인 PCB-77과 PCB-126에 비해 non-coplanar PCB인 PCB-105와 PCB-167에서 PKC translocation이 뚜렷이 나타났으며 이러한 변화는 최고의 용량인 50 µM에서 나타났다. [³H]PDBu을 이용한 정량적인 PKC활성 측정 방법은 PKC가 membrane fraction으로 옮겨가는 정도를 정확하게 측정할 수 있어 PKC전체 활성을 추정하는데 유용하게 사용되고 있다(Yang *et al.*, 2003). Coplanar 구조를 가진 PCB-77의 경우 50 µM에서 15%의 증가를 나타내었으며 또 다른 coplanar PCB인 PCB-126의 경우도 50 µM에서 25% 정도의 증가만 나타내었다. 즉 dioxin과 유사한 구조를 가진 PCB는 독성 등가값(TEF)이 높을지라도 신경세포에서 신호전달기작에 중요한 역할을 하는 PKC의 활성에는 큰 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다. 반면 dioxin과 유사구조가 아닌 non-coplanar 구조를 가진 PCB-106과 -167은 PKC 활성에 높은 값을 나타내었다. PCB-105의 경우 1 µM에서 부터 활성의 증가가 나

Table 1. [³H] PDBu binding following the exposure of substances (% of control)

	Dose (µM)			
	0.1	1	25	50
PCB-77	98 ± 5	108 ± 5	112 ± 9	115 ± 10
PCB-126	102 ± 4	115 ± 6	120 ± 8	125 ± 12
PCB-105	105 ± 4	125 ± 12	145 ± 13	185 ± 15
PCB-167	109 ± 6	112 ± 4	156 ± 11	195 ± 18

타나기 시작하여 용량-의존적 형태로 활성이 증가하였으며 50 μM 에서는 2배에 가까운 활성을 나타내었다. PCB-167의 경우도 50 μM 까지 용량 의존적인 증가를 나타내었으며 최대 2배의 활성 증가를 나타내었다. 따라서 신경세포에서의 생리활성은 기존에 알려진 TEF와는 다른 값이 제정되어야 할 것으로 사료된다. PKC 활성을 나타내지 않은 PCB-126의 독성은 기존의 TEF 개념으로 환산할 때, 다이옥신의 10분의 1이나 되는 맹독성의 물질이다 (Van den Berg and Birnbaum, 1998). 그러나 본 연구결과 이 물질이 신경세포의 신호전달기작 변화에 미치는 영향은 미미하였다.

2. PCB가 PKC isoform에 미치는 영향

[^3H]PDBu를 이용한 PKC활성 측정은 전체의 활성만을 알 수 있는 단점이 있다. PKC는 11개 이상의 이성질체를 가지고 있으며 이들은 세포 내 분포나 작용면에서 서로 많은 차이를 나타내고 있다 (Yang *et al.*, 2003). PKC 전체의 활성으로는 정확한 표적 물질을 알 수 없을 뿐만 아니라 작용기전을 이해하는데도 한계를 가지고 있다. 따라서 신경독성기전을 이해하기 위해서는 각각의 이성질체에 대한 분석이 요구된다.

본 연구에서는 Protein Kinase C isoform의 활성을 측정하기 위하여 isoform 각각의 monoclonal

antibody를 사용하여 cytosolic fraction에서 membrane fraction으로 이동되는 정도를 western blot을 이용하여 분석하였다. 이성질체 중 PKC-alpha는 PCB-77과 PCB-126에서 translocation을 보이지 않은 반면 PCB-105와 PCB-167에서는 membrane fraction의 상승을 보였다 (Fig. 1). PKC-epsilon의 경우도 PKC-alpha와 유사한 형태를 나타내었다. PCB-77과 PCB-126은 translocation을 보이지 않은 반면 PCB-105와 PCB-167은 membrane fraction의 값이 2배정도 증가하여 PKC-epsilon이 더욱 민감한 표적물질임을 암시하고 있다 (Fig. 2).

3. Chitosan이 PKC활성에 미치는 영향

갑각류의 chitin을 탈아세틸화하여 얻은 해양 바이오 물질인 chitosan은 기능성물질로 널리 상용되고 있으며 우리 주변에도 잘 알려진 물질이다. Chitosan은 항균작용이 높으며 분자량에 따라 흡착력도 높은 것으로 알려져 있다 (Kitamura and Morita, 2005). 본 연구에서는 chitosan이 PCB와 같은 환경오염물질의 유해성을 예방 또는 차단하는 데 어떤 역할을 하는지 밝히고자 하였다. 과거 연구에서 chitosan 등의 흡착력을 이용하여 다이옥신 등의 해독작용을 가진 것으로 보고된 바 있으나 지금까지 PCB에 대한 신경독성 해소에 대한 연구는 알려진 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 다양한

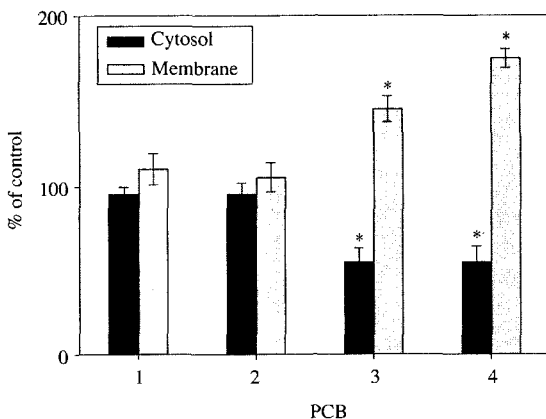


Fig. 1. Translocation of PKC-alpha following PCB 50 μM exposure. The average data from the triplicate experiments were presented. *Significantly different from control group by Student's *t*-test ($P < 0.05$). 1) PCB-77 2) PCB-126 3) PCB-105 4) PCB-167

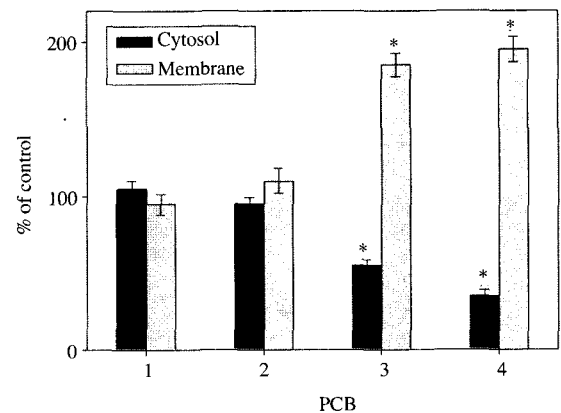


Fig. 2. Translocation of PKC-epsilon following PCB 50 μM exposure. The average data from the triplicate experiments were presented. *Significantly different from control group by Student's *t*-test ($P < 0.05$). 1) PCB-77 2) PCB-126 3) PCB-105 4) PCB-167

chitosan의 분자 용량을 활용하여 PCB의 신경 장애 현상인 PKC의 영향을 방지할 수 있는지를 분석하고자 하였다.

Chitosan의 분자량이 1,000 kDa 이상의 고분자의 경우 PCB의 영향을 억제시키는 작용이 뚜렷함을 알 수 있었다. 특히 강력한 PKC활성을 보인 PCB-105에 의한 PKC 활성화는 1,000 kDa 이상 값에서 확실한 억제작용이 나타났으며 67 kDa, 28 kDa 등 낮은 분자량에서는 억제효과가 매우 낮거나 거의 없는 것으로 나타났다 (Table 2). PCB-167에 의한 PKC 활성화도 PCB-105와 유사한 패턴을 보였다. 1,000 kDa 이상의 고분자 물질은 뚜렷한 억제작용을 나타낸 반면 500 kDa 이하의 분자량에서는 50 μM PCB-167의 영향을 억제하는데 미흡하였다 (Table 3).

PKC isoform에 대한 chitosan의 영향을 측정하기 위하여 western blot상에서 특정 PKC isoform에 대한 translocation을 억제하는지를 분석하였다. PKC-alpha의 경우 PCB-105는 cytosol의 단백질이 감소하는 반면 membrane의 단백질은 증가하여 PCB에 의한 활성을 나타내었다. 그러나 1,000 kDa 이상의 고분자량으로 처리시에는 translocation이 억제되어 chitosan이 특정 PKC isoform에 대한 작용을 억제함을 알 수 있다 (Fig. 3). PCB-167에 의해 PKC-epsilon은 용량 의존적으로 translocation 되었다. 그러나 1,000 kDa 이상의 고분자 chitosan에 의해 이러한 PKC-epsilon의 translocation은 억제되었

다 (Fig. 4).

Chitosan의 고분자 물질은 전체 PKC의 활성화뿐만 아니라 특정한 PKC isoform에 대한 활성화도 억제하는 것으로 나타나 chitosan이 환경오염물질에

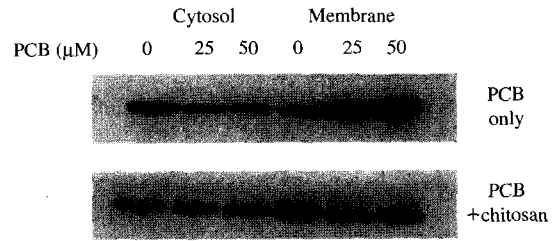


Fig. 3. Western blot analysis of PKC-alpha following PCB-105 exposure in presence or absence of chitosan (Mw: 1,110 kDa).

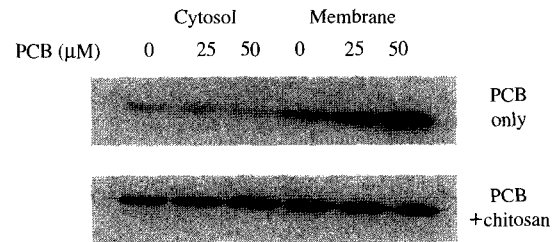


Fig. 4. Western blot analysis of PKC-epsilon following PCB-167 exposure in presence or absence of chitosan (Mw: 1,110 kDa).

Table 2. [³H] PDBu binding following PCB-105 exposure in presence of chitosan

Dose (μM)	Chitosan (kDa)					
	1,110	745	444	223	67	28
0.1	104 ± 5	105 ± 3	100 ± 3	106 ± 5	104 ± 2	106 ± 7
1	109 ± 4	110 ± 2	115 ± 8	120 ± 6	125 ± 6	120 ± 9
25	112 ± 6	122 ± 11	118 ± 10	122 ± 12	142 ± 15	140 ± 12
50	118 ± 4	136 ± 15	138 ± 9	135 ± 15	175 ± 12	180 ± 15

Table 3. [³H] PDBu binding following PCB-167 exposure in presence of chitosan

Dose (μM)	Chitosan (kDa)					
	1,110	745	444	223	67	28
0.1	108 ± 7	106 ± 4	102 ± 4	104 ± 2	105 ± 6	108 ± 5
1	108 ± 3	121 ± 14	121 ± 11	115 ± 4	113 ± 7	114 ± 8
25	113 ± 11	125 ± 8	142 ± 13	156 ± 15	154 ± 11	158 ± 12
50	115 ± 14	145 ± 15	154 ± 12	166 ± 21	175 ± 16	184 ± 15

의한 신경세포의 장애현상에 어떤 형태로든 관여하고 있음을 암시하고 있다.

본 연구는 생후 7일 된 SD rat의 소뇌로부터 과립층 세포를 확보하고 90% 이상의 순수 neuron을 정제 분리하여 배양할 수 있는 기술을 확보함으로써 앞으로 신경독성과 관련된 여러 가지 화합물의 세포 내 작용 기전을 연구할 수 있는 기반을 마련하였으며 성장기 뇌 세포 모델을 확보함으로써 성장기에 취약한 신경독성 물질을 선별할 수 있는 근거를 확보하였다. 또한, 본 연구에서 다루어지지 않은 다른 유사한 환경오염물질의 신경독성 기전의 이해 및 분별에도 활용될 수 있다. 본 연구결과를 바탕으로 PCB의 구조-활성 관계(SAR: structure-activity relationship)를 확보하여 식품 또는 환경 중에 존재하는 신경 내분비계 장애를 효율적으로 선별하고 평가하여 위해성 평가의 효율을 향상시키는 데 기여할 것으로 전망된다.

PCB류는 음식물뿐만 아니라 모유 등에도 존재하고 있으며 특히 어린 영아 집단이 특수 위해 집단으로 분류된다(Eriksson, 1997). 두뇌의 갑상선 호르몬 감소, 도파민 및 세로토닌의 저하, 이와 관련된 기억력 및 IQ감소, 학습력, 운동신경 장애 등은 PCB가 성장기 두뇌에 노출되었을 때 나타나는 대표적인 신경독성들이다(Tilson and Kodavanti, 1997; Weisgla-Kuperus, 1998; Rahaman *et al.*, 2001). 그러나 지금까지 태어나 영아집단에 대한 신경독성 기전은 잘 알려져 있지 않았다. 본 연구를 통하여 non-coplanar PCB는 성장기 소뇌 세포에서 coplanar PCB에 비해 PKC활성에 더 강력한 영향을 주는 것으로 확인되어 뇌 세포에서 중요한 신경독성물질임이 확인되었다. 그러나 다이옥신과 유사한 구조 및 작용을 가지고 있는 coplanar PCB에 비해 Ah 수용체와 친화력이 없거나 매우 낮은 non-coplanar PCB는 위해성 평가에서 지금까지 제외되어 왔다. 따라서 본 연구 결과는 앞으로 PCB의 독성 평가 뿐 아니라 지금까지 활용되어 오고 있는 TEF (Toxic equivalent factor)의 새로운 개념의 설정 필요성을 강조하여 앞으로 새로운 차원의 위해성 평가모델의 확립을 가져오게 할 것으로 사료된다. 아울러 대표적인 환경오염물질인 PCB가 신경세포에 미치는 영향을 해양 생리활성 물질인

chitosan의 고분자 물질이 예방 또는 차단할 수 있음은 앞으로 해양바이오 소재에 대한 기능성 및 신소재로서의 발전 가능성을 암시하는 중요한 자료로 활용될 수 있을 것으로 예상된다.

결 론

PCB는 우리 주변에 널리 퍼져 있고 먹이사슬을 통해 체내에도 축적되어 인체의 위해성이 우려되는 대표적인 환경오염물질이다. PCB의 노출은 성장기의 두뇌에서 가장 큰 신경독성을 나타내며 영아 및 유아는 상대적으로 높게 노출되어 위험집단으로 분류된다. 본 연구는 PCB가 신경 독성에 미치는 영향을 이해하고, 또한 PCB의 구조적 특성에 따른 작용기전을 확보함으로써 PCB의 효율적인 위해성 평가의 기틀을 마련하고자 하였다. 또한 이러한 환경오염물질의 유해성을 예방하거나 치료할 수 있는 물질로서 해양 바이오 활성물질의 활용 가능성을 분석하고자 하였다. 본 연구에서는 소뇌 과립세포(cerebellar granule cell)를 실험모델로 사용하였다. PCB노출에 따른 신경세포의 신호전달 체계변화를 분석하기 위하여 PKC의 변화를 측정하였다. PKC의 전체적인 활성을 [³H]PDBu로 분석한 결과 coplanar PCB에 비해 non-coplanar PCB의 활성이 높게 나타나 non-coplanar 구조가 neuroactive한 화학적 구조임을 확인하였으며 western blot 결과 PKC isoform 중에는 PKC-alpha 및 epsilon의 경우 non-coplanar PCB에서 더 높은 활성을 보였다. 이러한 PKC의 변화는 성장기 신경세포에서 신호전달기작의 변화에 많은 영향을 미치므로 이를 예방하거나 차단할 수 있는 물질을 발견하고자 다양한 분자량의 키토산을 처리하였다. 그 결과 1,000 kDa 이상의 고분자 키토산의 경우 PCB에 의한 신호전달 기작 변화를 억제할 수 있음을 보였다. 본 연구는 PCB의 신경독성이 구조적인 특성에 따라 달라질 수 있음을 보여 신경독성의 구조 활성관계를 이해하는데 기여할 뿐만 아니라 해양 활성 바이오물질인 키토산을 이용한 사전예방 식이요법 등의 개발 가능성을 제시하였다.

감사의 글

본 연구는 2003학년도 대구가톨릭대학교 교내 연구비에 의한 연구결과입니다.

참고 문헌

- Abraham K, Papke O and Wahn H. Changes of Biological parameter in breast-fed infants due to PCDD/PCDF/PCB background exposure, *Organohalogen Comp* 1999; 44: 59-61.
- Eriksson P. Developmental neurotoxicity of environmental agents in the neonates, *Neurotoxicology* 1997; 18: 719-726.
- Kitamura K and Morita M. Effect of chlorophyllin-chitosan on excretion of dioxins in a healthy man, *Env. Sci. Technol* 2005; 39: 1084-1091.
- Kodavanti PRS and Tilson HA. Structure-activity relationship of potentially neurotoxic PCB congeners in the rats, *Neurotoxicol* 1997; 18: 425-442.
- Kodavanti PRS, Shin D and Tilson HA. Comparative effects of two PCB congeners on Ca homeostasis in rat cerebellar granule cells, *Toxicol. Appl. Pharmacol* 1993; 123: 97-106.
- Kodavanti PRS, Ward TR and Tilson HA. Inhibition of microsomal and mitochondrial Ca sequestration in rat cerebellum by PCB mixture, *Arch. Toxicol* 1996; 70: 150-157.
- Rahaman SO, Ghosh S and Sarkar PK. Hypothyroidism in the developing brain is associated with marked oxidative stress and aberrant intraneuronal accumulation of neurofilaments, *Neurosci Res* 2001; 40: 273-279.
- Safe S. PCBs; Environmental impact, biochemical and toxic responses and implications for risk assessment, *Crit. Rev. Toxicol* 1994; 24: 87-149.
- Tilson HA and Kodavanti PRS. Neurochemical effects of PCBs; an overview and identification of research needs, *Neurotoxicol* 1997; 18: 727-744.
- Van den Berg M and Birnbaum L. Toxic equivalency factors for PCB, PCDD, PCDF for humans and wildlife, *Env. Health. Persp* 1998; 106: 775-792.
- Vreugdenhil H, Lanting S and Pantadin S. Prenatal and postnatal PCB and dioxin exposure and cognitive ability in Dutch cohort, *Organohalogen Comp* 1999; 44: 421-425.
- Weisgla-Kuperus N. Neurodevelopmental, immunological and endocrinological indices of prenatal human exposure to PCBs and Dioxins, *Chemosphere* 1998; 37: 9-12.
- WHO. Levels of PCBs, PCDD, and PCDF in breast milk; *Environmental Health Series No.3*, WHO regional office, Copenhagen 1996.
- Yang JH and Kodavanti PRS. Possible molecular targets of halogenated aromatic hydrocarbons in neuronal cells; structure-activity relationship, *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2001; 280: 1372-1377.
- Yang JH, Der-Yellin EC and Kodavanti PRS. Alteration in brain protein kinase C isoforms following developmental exposure to PCB mixture, *Molecular Brain Res* 2003; 109: 176-190.
- Yang JH, Kim SY, Lee JH, Lee HG and Kim MY. Possible intracellular targets for TCDD in cerebellar granule cells, *Organohalogen compounds* 2003; 65: 20-23.