

光増感剤による DNA 損傷の化学

中西 郁夫^{1,2}, 宮田 直樹^{2*}

¹ 科学技術振興事業団科学技術特別研究員

² 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

DNA damage caused by photosensitizers

Ikuo Nakanishi^{1,2} and Naoki Miyata^{2*}

¹ Domestic Research Fellow of the Japan Science and Technology Corporation (JST)

² Division of Organic Chemistry, National Institute of Health Sciences
1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

Summary

Photoinduced DNA damage is initiated by photoexcitation of photosensitizer (S^*), which results in generation of a variety of reactive species responsible for the DNA damage. When the reduction potential of S^* is more positive than the oxidation potential of guanine (G) in DNA, an electron-transfer oxidation of G by S^* occurs to produce guanine radical cation ($G^{\bullet+}$) and the radical anion of photosensitizer ($S^{\bullet-}$). The $G^{\bullet+}$ thus formed is converted to 7,8-dihydro-8-oxoguanine (8-oxoG) and imidazolone derivative through successive oxidation steps. Electron transfer from $S^{\bullet-}$ to O_2 may also occur to produce superoxide anion, which undergoes the disproportionation to form O_2 and hydrogen peroxide. Hydrogen peroxide further decomposes through a trace-metal-dependent Fenton reaction to produce hydroxyl radical, which causes non-base-selective DNA cleavage via abstraction of hydrogens on the deoxyribose ring or oxidation of nucleobases. An energy transfer from the triplet excited state of photosensitizer ($^3S^*$) to O_2 yields singlet oxygen (1O_2), which can also oxidize G to 8-oxoG via cycloaddition of 1O_2 to the imidazole ring of G. Representative examples of photosensitizers having an efficient DNA-cleaving activity are described together with the reactive species involved in the photoinduced DNA-cleavage reactions.

Keywords : photosensitizer, DNA damage, electron transfer, energy transfer, active oxygen species

緒 言

DNA 切断活性を有する化合物は、発がんや老化のメカニズムを解明する上で重要であるばかりでなく、がんの治療薬として応用できる可能性があり非常に興味深い。特に光照射することにより DNA 切断活性を発現する光増感剤は、光を照射しなければ生体への毒性を示さない可能性があり、光線力学療法剤として期待できるため、近年、活発に研究されている。光はその強度や波長などの制御が容易で非常に扱いやすく、光増感剤固有の吸収波長の光を照射することで選択的に活性の高い励起状態を作り出すことができる。光増感剤が可視部に吸収をもつ場合には、ほとんどの生体組織はその波長領域の

光を吸収しないため、光線力学療法剤として特に有用である。これまでも光増感剤を用いた DNA 切断については非常に数多くの報告例や優れた総説があるが (Armitage, 1998 and references cited therein), ここでは光 DNA 切断の反応機構、および特に長波長領域に吸収をもち、すぐれた DNA 切断活性を示す光増感剤の代表例と最近の筆者らの成果について概説する。

1. 光 DNA 切断の反応活性種

光増感剤による DNA 損傷のメカニズムは、主として Fig. 1 に示す 3 つのルート (1. 電子移動反応経路, 2. ヒドロキシルラジカル ($\bullet OH$) 生成経路, 3. 一重項酸素 (1O_2) 生成経路) が明らかにされている (Burrows and Muller, 1998)。

すなわち、光増感剤 (S) に光を照射すると、励起状態 S^* が生成する。一般に、 S^* は基底状態 S よりも励起エネルギーの分だけその還元電位が正側にシフトし、強

* miyata@nihs.go.jp

受付：2001 年 5 月 15 日 受理：2001 年 6 月 14 日

© 日本環境変異原学会

力な酸化剤として作用する。S*の還元電位が核酸塩基の中でもっとも酸化されやすいグアニン (G) の酸化電位よりも高い場合にはGからS*への電子移動が起こり、すなわち、S*がGを酸化し、Sのラジカルアニオン (S^{•-}) とGのラジカルカチオン (G^{•+}) が生成する (タイプI電子移動反応)。後述のように、G^{•+}は種々の化学反応を受け、ピペリジンなどの塩基の作用により、DNA鎖の切断が引き起こされる。また、反応系にNADHなどのG以外の還元剤が存在すると、S*は還元剤により一電子還元を受け、S^{•-}が生成する。S^{•-}の酸化電位が分子状酸素 (O₂) の還元電位より低い場合には、S^{•-}からO₂への電子移動が起こり、活性酸素種の一つであるスーパーオキシドアニオン (O₂^{•-}) が生成する。生成したO₂^{•-}は自発的不均化反応によりO₂と過酸化水素 (H₂O₂) に変わった後、反応系中の微量金属によるFenton反応を受け、•OHを生成する。•OHは活性酸素の中でもっとも強力な酸化剤で、DNA糖鎖や核酸塩基と反応し、DNA切断を起こすことが知られている。•OHが活性種の場合には、上述のGの電子移動酸化の場合とは異

なり、DNA切断部位の選択性はほとんど観測されない。また、SOD酵素を反応系に添加すると、O₂^{•-}の不均化が促進されるため、DNAの切断効率が高くなるという報告もある (Eliot et al., 1984 ; Nagai and Hecht, 1991 ; Párraga et al., 1992)。逆に、H₂O₂をO₂とH₂Oに分解するカタラーゼや•OHを消去するアルコール類を加えると、DNA切断が顕著に抑制されるのも•OHを活性種とするDNA切断の特徴である。一方、励起状態S*が項間交差 (ISC : intersystem crossing) を経て三重項励起状態 (³S*) にある場合には、O₂にエネルギーを渡し、¹O₂を生成する可能性がある (タイプIIエネルギー移動反応)。この¹O₂も後述のように、Gに選択的に付加することによりDNA切断活性を示すことが知られている。¹O₂が活性種の場合には、アジ化ナトリウム (NaN₃) などの¹O₂消去剤の添加により、DNA切断が顕著に抑制される。また、¹O₂の寿命が長くなる重水 (D₂O) 中では、切断活性が高くなることが特徴的である。

以上のように、光増感剤Sに光照射すると反応活性種として、S*、•OH、および¹O₂が生成するが、次に、こ

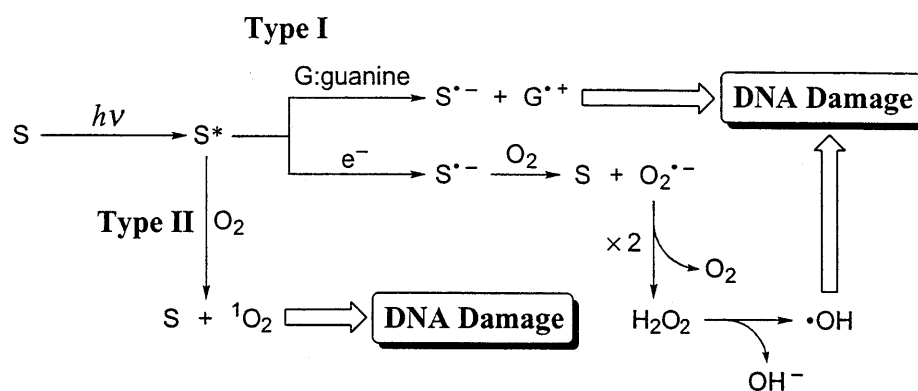


Fig. 1 Mechanism of photoinduced DNA damage

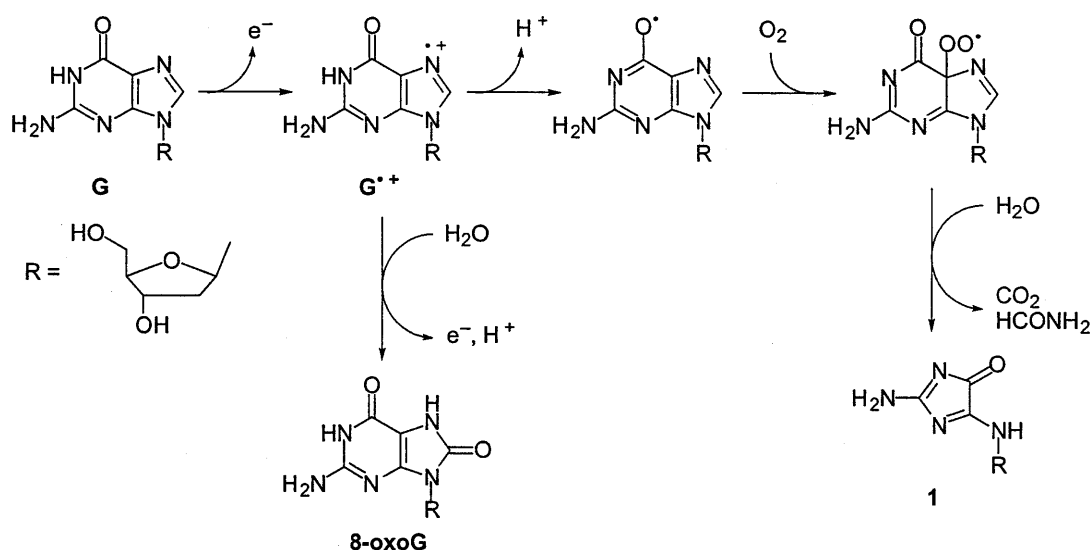


Fig. 2 Electron-transfer oxidation of guanine (G) to form guanine radical cation (G^{•+}) and the subsequent reactions

これらの反応活性種がどのようにDNA糖鎖や核酸塩基と反応しDNA切断を引き起こすかについて述べる。

2. 反応活性種とDNAとの反応

DNA切断の分子論的な反応機構についてもすでに数多くの優れた研究があり、いくつかの総説が出版されている (Paillous and Vicendo, 1993; Burrows and Muller, 1998; Pogozelski and Tullius, 1998). ここでは光増感剤の光照射により生成する反応活性種 S^* , $\bullet OH$, および 1O_2 がDNA糖鎖や核酸塩基にどのように作用するかについて概説する。

上述のように、グアニン (G) は核酸塩基の中でもっとも低い酸化電位 (1.29 V *vs.* NHE) をもつため酸化されやすく (Steenken and Jovanovic, 1997), 光増感剤の励起状態 S^* の還元電位がGの酸化電位よりも高い場合には容易に S^* によって一電子酸化され, ラジカルカチオン $G^{+\bullet}$ が生成する. $G^{+\bullet}$ はFig. 2に示すように脱プロトン化や水との反応により, それぞれイミダゾロン (I) や7,8-ジヒドロ-8-オキソグアニン (8-oxoG) に変換される. これらの化学修飾を受けた核酸塩基は塩基に対して不安定であり, ピペリジン処理により, DNA鎖の

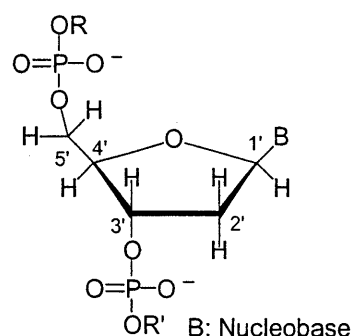


Fig. 3 Seven hydrogens on deoxyribose ring

切断が引き起こされることが知られている (Burrows and Muller, 1998). しかし, 実際のDNA鎖中のGと単独のGとでは水素結合や溶媒和, そして立体配置などの環境が異なるため, その反応性や反応機構についてはまだ不明な点が残っている. 特に, Gの電子移動酸化によるDNA切断の場合には, 1O_2 の付加場合とは異なり, 後述のように特定のG配列に特異的なDNA切断が観測される.

一方, $\bullet OH$ を活性種とするDNA切断は, 糖鎖および核酸塩基の両方で非選択的に起こることが知られている. 糖にはFig. 3に示すように7つの水素があるが, B型二重鎖DNAの場合には, H-5'とH-4'がDNA鎖の外側に露出しているため, もっとも $\bullet OH$ が近づきやすく, これらの水素が引き抜かれやすいことがわかっている (Pogozelski and Tullius, 1998). $\bullet OH$ による水素引き抜きで生成した糖ラジカルはいくつかのステップを経て, DNA鎖の切断へと導かれる (Pogozelski and Tullius, 1998). DNA糖鎖の水素引き抜きによりDNA切断が起こる場合には, 上述のGの電子移動酸化の場合とは異なり, ピペリジンなどの塩基の処理を必要としない. 一方, $\bullet OH$ が核酸塩基を攻撃する場合には, 非選択的に核酸塩基の芳香環に $\bullet OH$ が付加し, 対応する酸化生成物を与える. 例として, Gと $\bullet OH$ の反応をFig. 4に示す. $\bullet OH$ はGに付加した後, 還元的条件下や酸化的条件下で, それぞれ対応するホルムアルデヒドピリジン体 (FAPy-G) や電子移動酸化の場合と同じ生成物である8-oxoGを与え, ピペリジン処理などの塩基の作用でDNA鎖の切断が起こる.

次に, 光増感剤の三重項励起状態 ($^3S^*$) から O_2 へのエネルギー移動により生成した 1O_2 は, 選択的にグアニン塩基 (G) に付加することにより8-oxoGを生成し, DNA切断を引き起こすと考えられている (Fig. 5).

以上のように光増感剤の光照射により生成する活性種

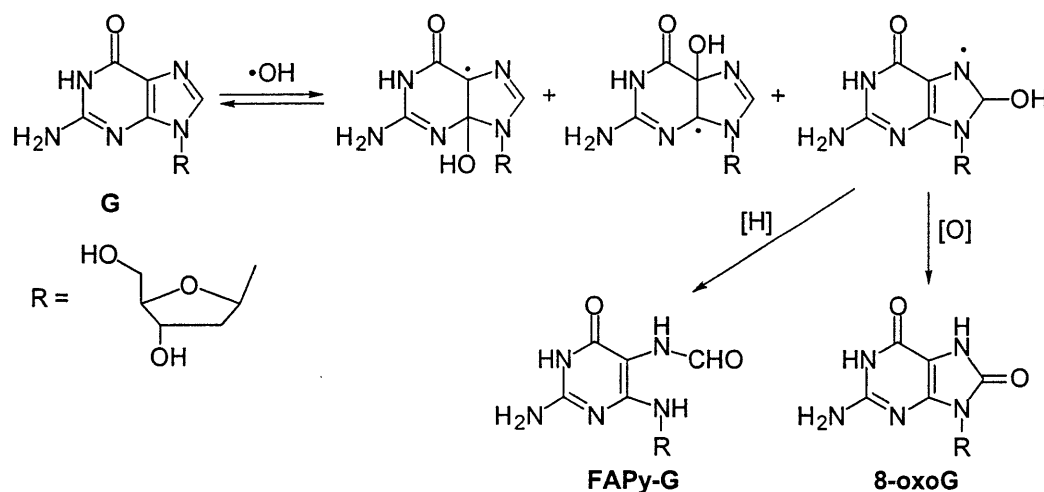


Fig. 4 Addition of hydroxyl radical ($\bullet OH$) to guanine (G) and the subsequent reactions

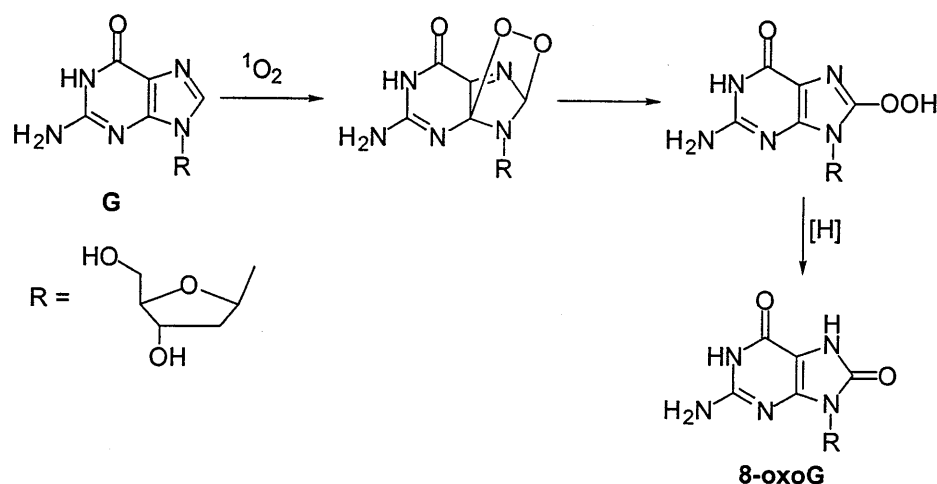


Fig. 5 Addition of singlet oxygen (1O_2) to guanine (G) to form 8-oxoG

のDNAへの分子論的な作用について述べたが、次に、実際どのような光増感剤がどの活性種を発生してDNAを切断するかについて、代表的な例を示す。

3. DNA 切断活性を有する光増感剤

1) 電子移動経路

リボフラビン₃は365 nmの光を照射することでDNA切断活性を示す(Ito et al., 1993)。この場合、5'-GG-3'の5'-Gで選択的に切断が起こること、8-oxoGが生成すること、およびD₂O中で切断活性の増強が観測されないことから、5'-Gからリボフラビンの励起状態への電子移動経路でDNA切断が起こっていると考えられている。

Saitoら(1995)は光DNA切断活性を有するリジン-ナフタルイミド(2)を合成し、レーザーフラッシュフォトリシスにより、種々のG配列をもつ2重鎖DNAオリゴマーから2の三重項励起状態への電子移動速度を決定し、5'-GGGG>5'-GGG>5'-GG->5'-AG, 5'-GA->>-Gの順で電子を放出しやすいことを明らかにしている。また、B型2重鎖DNAオリゴマーのイオン化ポテンシャルを*ab initio*計算によって求めることにより、Gが重なる塩基配列のHOMOは必ず5'側のGに局在化していること、およびもっとも1電子酸化されやすい塩基は、前後をGではさまれたGであることを明らかにしている(Sugiyama and Saito, 1996)。

C₆₀フラーレンも非常にすぐれた光増感剤であり、500 nm以上の可視光照射でG選択的にDNA切断を起こす(Tokuyama et al., 1993; Bourtine et al., 1994; An et al., 1996)。C₆₀は光照射により、一重項励起状態から項間交差により三重項励起状態が生成し、エネルギー移動により効率良く 1O_2 を生成するため(Terazima et al., 1991; Arbogast et al., 1991)、これまでDNA切断の活性種は 1O_2 であると考えられていた。しかし、Bernsteinら(1999)は酸素非存在下、ベンゾニトリル中で、グアニン誘導体がC₆₀によって光電子移動酸化されることを明

らかにし、C₆₀による光DNA切断が電子移動経路で起こり得ることを報告している。

さらに、アントラキノン誘導体(3)(Danith et al., 1996)、ベンゾトリアゾール誘導体(4)(Wender et al., 1996)、[Rh(phi)₂(DMB)]³⁺(phi=フェナントレンキノンジイミン; DMB=4,4'-ジメチルビピリジン)ロジウム(III)錯体(Hall et al., 1996)などもグアニン残基の光電子移動酸化によりDNA切断を起こすことがわかっている。

2) ヒドロキシルラジカル生成経路

上述のように、O₂^{•-}は容易にH₂O₂を経て・OHに変わるため、O₂^{•-}を生成する可能性のある化合物のほとんどがDNA切断活性をもつと考えられる。光増感剤Sでは、還元剤による光電子移動還元により生成したラジカルアニオンS^{•-}の酸化電位が分子状酸素の還元電位より低い場合にO₂^{•-}が生成する。

最近、筆者らはγ-シクロデキストリンに包接させた水溶性C₆₀(C₆₀/γ-CyD)が、O₂と還元剤であるNADH存在下、可視光(532 nm)照射すると、非常に効率良くDNAを切断することを明らかにした(Nakanishi et al., 2001)。また、NADH非存在下ではDNA切断がまったく観測されなかった。レーザーフラッシュフォトリシスによる詳細な速度論的解析やESRスピントラップ実験から、反応中間体としてO₂^{•-}が生成していることがわかった。すなわち、まずC₆₀は光励起され、項間交差を経て三重項励起状態³C₆₀^{*}に変わる(Fig. 7)。³C₆₀^{*}はNADHに電子移動還元され、ラジカルアニオンC₆₀^{•-}を生成する(Fukuzumi et al., 1998; 1999)。水溶液中ではC₆₀^{•-}の酸化電位は分子状酸素の還元電位よりも低いいため、C₆₀^{•-}からO₂への電子移動が起こり、O₂^{•-}が生成する(Miyata et al., 2000)。上述のようにO₂^{•-}はH₂O₂を経て・OHに変換され、DNA切断を引き起こすと考えられる。実際、このDNA切断はSODで増強され、カタラー

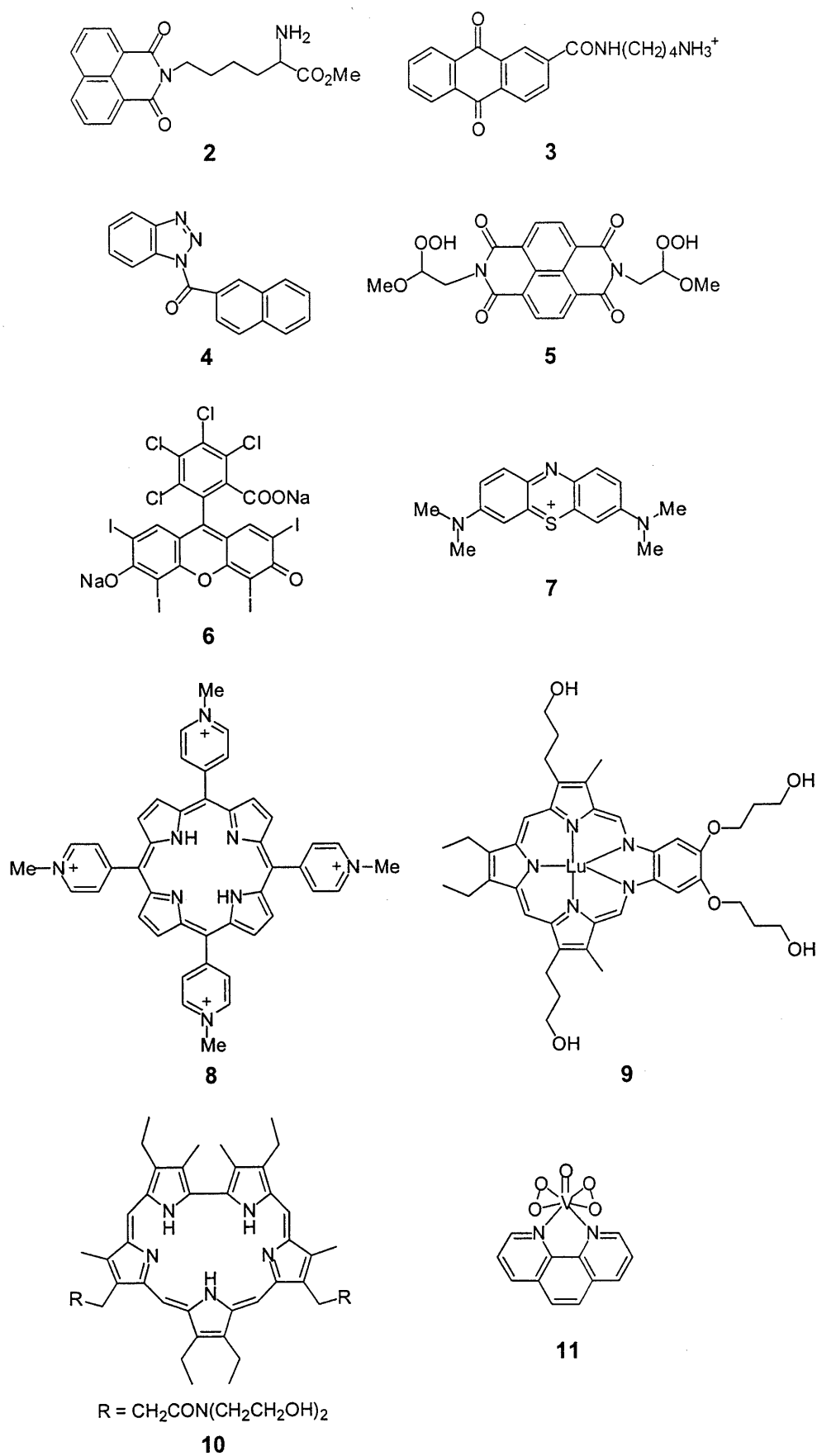


Fig. 6 Photosensitizers which can act as an DNA-cleaving agent

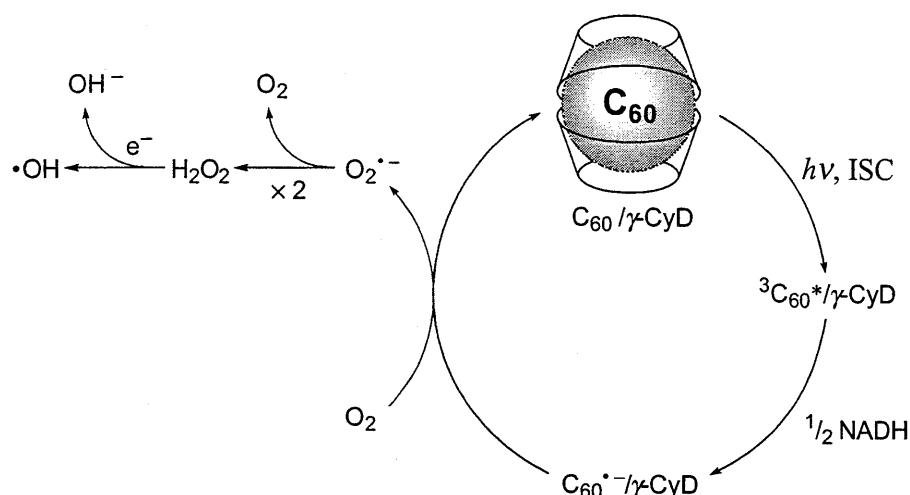


Fig. 7 Mechanism of C_{60} -photosensitized DNA cleavage with NADH and O_2

ゼやアルコール類によって顕著に抑制されることが観測された。この反応系に、 1O_2 消去剤であるアジ化ナトリウム (NaN_3) を加えても DNA 切断が顕著に抑制されるため、一見、 1O_2 が活性種であるかのようにみえるが、 NaN_3 は $^3C_{60}^*$ 自身を効率良く消光することがわかっている。

また、Fig. 1 の反応機構とは異なるが、光照射により直接 $\bullet OH$ を生成する化合物も知られている。ヒドロペルオキシド誘導体 (5) は 366 nm の光照射により 2 当量の $\bullet OH$ を生成する (Matsugo et al., 1991)。5 は光 DNA 切断活性を示すが、 $\bullet OH$ による非選択的な切断とともに、電子移動経路による G の酸化も同時に起こっていることが知られている。

3) 一重項酸素発生により DNA 切断する化合物

一重項酸素 (1O_2) をを発生する光増感剤としてもっともよく知られているのは、ローズベンガル (6) やメチレンブルー (7) などの色素類である。たとえば、メチレンブルーは 590 nm 以上の可視光を照射することにより非常に効率良く 1O_2 を発生し G 選択的に DNA を切断するが、速度論的解析からその詳細な反応機構が明らかにされている (Buchko et al., 1995)。8 のような水溶性ポルフィリンも 1O_2 発生により DNA を切断する光増感剤である。特に、9 や 10 のようなポルフィリン類縁体は 700 nm 以上の可視光照射でも効率良く DNA 切断を起こすことから、光線力学療法剤として期待されている (Magda et al., 1995)。 $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ (bpy = 2,2'-ビピリジン) や $[Ru(phen)_3]^{2+}$ (phen = 1, 10-フェナントロリン) などのルテニウム (II) 錯体は、可視光照射することにより 1O_2 を発生させ、DNA 切断を起こすことが知られている (Kelly et al., 1985 ; Fleisher et al., 1986)。11 のようなバナジウム (V) 錯体も 1O_2 発生により DNA 切断を起こすことが報告されているが (Hiort et al., 1996),

この場合の 1O_2 生成は三重項エネルギー移動ではなく、配位子が 1O_2 として遊離することが知られている (Kwong et al., 1997)。

結 語

ここで紹介した DNA 切断活性をもつ光増感剤はほんの一部であり、これまで非常に数多くの優れた光増感剤が報告されている。中にはポルフィマーナトリウムのようにすでにがんの光線力学療法剤として実用化されているものもある。ヒトゲノムが解読され、今後は特定の DNA の特定の塩基配列を高選択的かつ高効率で切断する試薬の開発がさらに重要な研究課題となるであろう。

謝 辞

本総説を執筆するにあたり貴重なご助言をいただいた大阪大学大学院工学研究科・科技団 CREST 福住俊一教授ならびに国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 末吉祥子博士に心より感謝致します。

参 考 文 献

- An, Y.-Z., C.-H.B. Chen, J.L. Anderson, D.S. Sigman, C.S. Foote and Y. Rubin (1996) Sequence-specific modification of guanosine in DNA by a C_{60} -linked deoxyoligonucleotide : Evidence for a non-singlet oxygen mechanism, *Tetrahedron*, 52, 5179-5189.
- Arbogast, J.W., A.P. Darmanyan, C.S. Foote, Y. Rubin, F.N. Diederich, M.M. Alvarez, S.J. Anz and R.L. Whetten (1991) Photophysical properties of C_{60} , *J. Phys. Chem.*, 95, 11-12.
- Armitage, B. (1998) Photocleavage of nucleic acids, *Chem. Rev.*, 98, 1171-1200.
- Bernstein, R., F. Prat and C.S. Foote (1999) On the mechanism of DNA cleavage by fullerenes investigated in model systems : Electron transfer from guanosine and 8-oxo-guanosine derivatives to C_{60} , *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 464-465.
- Boutorine, A.S., H. Tokuyama, M. Takasugi, H. Isobe, E. Nakamura and C. Hélène (1994) Fullerene-oligonucleotide conjugates : Photoinduced sequence-specific DNA cleavage, *Angew. Chem.*,

- Int. Ed. Engl., 33, 2462-2465.
- Buchko, G.W., J.R. Wagner, J. Cadet, S. Raoul and M. Weinfeld (1995) Methylene blue-mediated photooxidation of 7,8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine, *Biochim. Biophys. Acta*, 1263, 17-24.
- Burrows, C.J. and J.G. Muller (1998) Oxidative nucleobase modifications leading to strand scission, *Chem. Rev.*, 98, 1109-1151.
- Danith, L., Y. Kan, B. Armitage and G.B. Schuster (1996) Cleavage of DNA by irradiation of substituted anthraquinones : Intercalation promotes electron transfer and efficient reaction at GG steps, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 8747-8748.
- Eliot, H., L. Gianni and C. Myers (1984) Oxidative destruction of DNA by the adriamycin-iron complex, *Biochemistry*, 23, 928-936.
- Fleisher, M.B., K.C. Waterman, N.J. Turro and J.K. Barton (1986) Light-induced cleavage of DNA by metal complexes, *Inorg. Chem.*, 25, 3549-3551.
- Fukuzumi, S., T. Suenobu, M. Patz, T. Hirasaka, S. Itoh, M. Fujitsuka and O. Ito (1998) Selective one-electron and two-electron reduction of C_{60} with NADH and NAD dimer analogues via photoinduced electron transfer, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 8060-8068.
- Fukuzumi, S., T. Suenobu, T. Hirasaka, N. Sakurada, R. Arakawa, M. Fujitsuka and O. Ito (1999) Enhanced reactivity of C_{70} in the photochemical reactions with NADH and NAD dimer analogues as compared to C_{60} via photoinduced electron transfer, *J. Phys. Chem. A*, 103, 5935-5941.
- Hall, D.B., R.E. Holmlin and J.K. Barton (1996) Oxidative DNA damage through long-range electron transfer, *Nature*, 382, 731-735.
- Hiort, C., J. Goodisman and J.C. Dabrowiak (1996) Cleavage of DNA by the insulin-mimetic compound, $NH_4 [VO(O_2)_2(phen)]$, *Biochemistry*, 35, 12354-12362.
- Ito, K., S. Inoue, K. Yamamoto and S. Kawanishi (1993) 8-Hydroxydeoxyguanosine formation at the 5' site of 5'-GG-3' sequences in double-stranded DNA by UV radiation with riboflavin, *J. Biol. Chem.*, 268, 13221-13227.
- Kelly, J.M., M.J. Murphy, D.J. McConnell and C. OhUigin (1985) A comparative study of the interaction of 5,10,15,20-tetrakis (N-methylpyridinium-4-yl) porphyrin and its zinc complex with DNA using fluorescence spectroscopy and topoisomerisation, *Nucleic Acids Res.*, 13, 167-184.
- Kwong, D.W.J., O.Y. Chan, R.N.S. Wong, S.M. Musser, L. Vaca and S.I. Chan (1997) DNA-photocleavage activities of vanadium(V) -peroxo complexes, *Inorg. Chem.*, 36, 1276-1277.
- Magda, D., M. Wright, R.A. Miller, J.L. Sessler and P.I. Sansom (1995) Sequence-specific photocleavage of DNA by an expanded porphyrin with irradiation above 700 nm, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 3629-3630.
- Matsugo, S., S. Kawanishi, K. Yamamoto, H. Sugiyama, T. Matsuura and I. Saito (1991) Bis(hydroperoxy)naphthalhdiimide as a "Photo-Fenton Reagent" : Sequence-specific photocleavage of DNA, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 30, 1351-1353.
- Miyata, N., Y. Yamakoshi and I. Nakanishi (2000) Reactive species responsible for biological actions of photoexcited fullerenes, *Yakugaku Zasshi*, 120, 1007-1016.
- Nagai, K. and S.M. Hecht (1991) Site-specific DNA cleavage by antisense oligonucleotides covalently linked to phenazine di-N-oxide, *J. Biol. Chem.*, 266, 23994-24002.
- Nakanishi, I., S. Fukuzumi, T. Konishi, K. Ohkubo, M. Fujitsuka, O. Ito and N. Miyata (2001) DNA cleavage via electron transfer from NADH to molecular oxygen photosensitized by γ -cyclodextrin-bicapped C_{60} , In : P.V. Kamat, D.M. Guldi, K.M. Kadish (Eds), *Fullerenes Volume 11 : Fullerenes for the New Millennium*, The Electrochemical Society, Pennington, N.J., pp.138-151.
- Paillous, N. and P. Vicendo (1993) Mechanism of photosensitized DNA cleavage, *J. Photochem. Photobiol. B*, 20, 203-209.
- Parraga, A., M. Orozco and J. Portugal (1992) Experimental and modelling studies on the DNA cleavage by elsamicin A, *Eur. J. Biochem.*, 208, 227-233.
- Pogozelski, W.K. and T.D. Tullius (1998) Oxidative strand scission of nucleic acids : Routes initiated by hydrogen abstraction from the sugar moiety, *Chem. Rev.*, 98, 1089-1107.
- Saito, I., M. Takayama, H. Sugiyama and K. Nakatani (1995) Photoinduced DNA cleavage via electron transfer : Demonstration that guanine residues located 5' to guanine are the most electron-donating sites, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 6406-6407.
- Steenken, S. and S.V. Jovanovic (1997) How easily oxidizable is DNA? One-electron reduction potentials of adenosine and guanosine radicals in aqueous solution, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 617-618.
- Sugiyama, H. and I. Saito (1996) Theoretical studies of GG-specific photocleavage of DNA via electron transfer : Significant lowering of ionization potential and 5'-localization of HOMO of stacked GG bases in B-form DNA, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7063-7068.
- Terazima, M., N. Hirota, H. Shinohara and Y. Saito (1991) Photothermal investigation of the triplet state of C_{60} , *J. Phys. Chem.*, 95, 9080-9085.
- Tokuyama, H., S. Yamago, E. Nakamura, T. Shiraki and Y. Sugiura (1993) Photoinduced biochemical activity of fullerene carboxylic acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 7918-7919.
- Wender, P.A., S.M. Touami, C. Alayrac and U.C. Philipp (1996) Triazole photonucleases : A new family of light activatable DNA cleaving agents, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 6522-6523.