

Spectroscopie et photochimie des acides nucléiques, des protéines et de leurs composants par éclair laser

J.C. Mialocq et R.V. Bensasson*

CEA/Saclay, DSM/DRECAM/SCM/URA 331 du CNRS, 91191 Gif-sur-Yvette cedex, France

* Laboratoires de Biophysique et de Photobiologie, INSERM, Unité 201, CNRS, Unité Associée 481, Muséum National d'Histoire Naturelle, 43 rue Cuvier, 75231 Paris cedex 05, France

Résumé : Les rayonnements UV altèrent les acides nucléiques, déoxyribonucléiques (ADN) et ribonucléiques (ARN) et les protéines. La spectroscopie par éclair laser a permis d'étudier les processus primaires de la désactivation des états excités de ces biomolécules et de mieux comprendre leur photochimie. Elle a aussi permis une investigation des transferts d'électron intramoléculaires dans les acides nucléiques et les protéines et une analyse de la dynamique des changements structuraux tridimensionnels des protéines.

1. INTRODUCTION

Les rayonnements ultraviolets sont divisés par les photobiologistes en UV A (320-400 nm) et UV B (280-320 nm), qui atteignent la surface de notre planète, et UV C (situés au-dessous de 280 nm, la limite des UV solaires résultant de l'absorption des UV par l'ozone stratosphérique). Les UV B sont la cause de dommages directs sur les acides nucléiques et les protéines car ils recouvrent la queue des spectres d'absorption de ces molécules.

Parmi ces effets directs sur les acides nucléiques, il faut citer surtout la production d'états excités singulets et triplets de pyrimidines, conduisant à des dimères de pyrimidines, la formation de produits d'addition de l'eau à des pyrimidines, des coupures simple brin et double brin des acides nucléiques, des pontages entre acides nucléiques et protéines. Parmi les effets directs sur les protéines, il faut surtout souligner les photomodifications des acides aminés aromatiques, tryptophane (Trp), tyrosine (Tyr) et phénylalanine (Phe), chromophores absorbant dans le domaine des UV solaires.

Par photolyse par éclair laser UV, les espèces primaires étudiées ont été : les états triplets des pyrimidines, des purines et des acides aminés aromatiques et les radicaux formés à partir de ces composés *via* des processus mono- ou bi-photoniques sans que ces processus primaires aient toujours été reliés à la formation des produits finaux de la photodégradation des acides nucléiques et des protéines.

L'ensemble des photodommages par les UV peut provoquer une mort cellulaire, d'autres effets moins drastiques étant la mutagénèse et la carcinogénèse (Smith 1989, Kohen *et al.* 1995, Mukhtar *et al.* 1996).

2. PHOTOLYSE UV DES BASES DES ACIDES NUCLEIQUES ET DES ACIDES NUCLEIQUES

Les états triplets des composants des acides nucléiques ont pu être étudiés par photolyse par éclair monophotonique malgré leurs coefficients molaires d'absorption et leurs rendements quantiques de conversion inter-système ϕ_T très faibles. Une photoionisation biphotonique de ces composés a été observée pour des éclairs laser de haute énergie à 248 et 266 nm. Le second photon est absorbé par les états excités, singulet et triplet, des bases pour des impulsions d'une intensité de 5 MW cm^{-2} , tandis qu'il est absorbé uniquement par les états

singulets excités pour des impulsions de 4 GW cm^{-2} . Les impulsions laser de haute énergie (10^{-3} - 1 GW cm^{-2}) conduisent à la photolyse de l'eau et à des produits semblables à ceux observés dans la radiolyse de solutions aqueuses des bases des acides nucléiques (Oraevsky et Nikogosyan 1985, Angelov *et al.* 1991). La photoionisation de la thymine par une excitation laser femtoseconde *via* des processus biphotoniques en est un exemple (Reuther *et al.* 1996).

2.1 Les états triplets des pyrimidines et des purines par spectroscopie par éclair nanoseconde

Les états triplets des pyrimidines et des nucléotides et nucléosides correspondants ont un maximum d'absorption situé vers 290-310 nm (Salet et Bensasson 1975, Salet *et al.* 1979, Gömer 1990) et des rendements quantiques de formation ϕ_T très faibles dans l'eau, de l'ordre de 10^{-2} à 10^{-3} (Salet *et al.* 1979). Ces états triplets sont responsables de la formation des dimères de pyrimidine par réaction avec l'état fondamental (Fisher et Johns 1976). Ces états triplets ont été récemment étudiés à partir d'une série de photosensibilisateurs (Gut *et al.* 1996). Un transfert d'énergie électronique intramoléculaire dans les acides nucléiques porte les dommages sur les thymines qui ont le triplet de plus basse énergie.

Les purines ont été moins étudiées que les pyrimidines car, dans les acides nucléiques, elles transfèrent aux pyrimidines leur excitation électronique. La formation d'état triplet absorbant dans la région de 310-460 nm et la photoionisation de purines ont été observées (Arce *et al.* 1980, Arce et Rodriguez 1986).

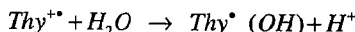
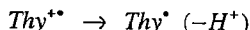
2.2 La photolyse UV de la thymine par impulsion laser femtoseconde

Reuther *et al.* (1996) ont excité une solution aqueuse concentrée de thymine à 282 nm avec des impulsions de 180 fs de durée (fwhm) et observé les espèces produites en absorption transitoire. Pour interpréter leurs résultats, ces auteurs ont pris en compte l'absorption à deux photons de l'eau dont ils ont mesuré le coefficient d'absorption biphotonique, $\beta = 0,19 \pm 0,05 \text{ cm/GW}$ à 282 nm. L'énergie est alors de 8,8 eV, supérieure aux seuils d'ionisation (6,36-6,41 eV) et de dissociation (6,41-6,76 eV) de l'eau en phase liquide. Ils observent la rapide formation d'électrons hydratés avec un rendement quantique

$\Phi \frac{H_2O}{e_{aq}^-} = 0,11 \pm 0,03$ et dont ils mesurent l'absorption transitoire à 588 nm ($\epsilon_{e_{aq}^-}^{588 \text{ nm}} = 11150 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Une fraction de ces électrons hydratés subit une

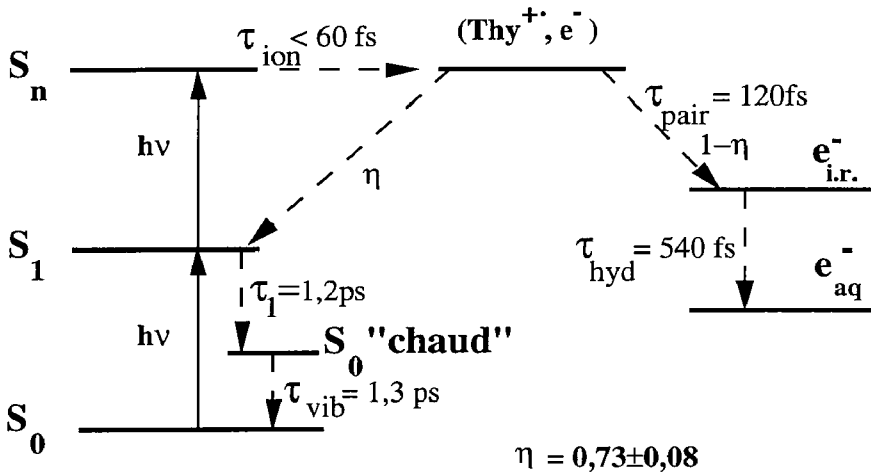
recombinaison géminée sur 50-100 ps. Il faut remarquer que Reuther *et al.* estiment le coefficient d'extinction molaire de l'ion hydronium H_3O^+ à 10^2 - $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ à 282 nm.

La photoionisation de la thymine en solution $3,2 \times 10^{-3} \text{ M}$ donne aussi lieu à la formation rapide d'électrons hydratés mais il n'y a pas de recombinaison géminée après 1 ps. L'effet de l'intensité montre un processus à deux photons en deux étapes : $S_0 \rightarrow S_1 \rightarrow S_n$. L'intensité de saturation est de 100 GW/cm^2 . A 282 nm, un pic d'absorption qui disparaît très rapidement est attribué à Thy^{**} qui subirait une déprotonation ou une hydratation :



Le mécanisme réactionnel est donné ci-dessous. La transition permettant de passer de l'état S_n à la paire (Thy^{**} , e_{aq}^-), caractérisée par une constante de temps τ_{ion} estimée inférieure à 60 fs, est suivie de la disparition de la paire d'ions dont la durée de vie $\tau_{pair} = 120 \pm 50 \text{ fs}$ est déterminée à partir de la décroissance du premier pic d'absorption à 282 nm. Il y a recombinaison géminée avec un rapport de branchement η et génération de produits (les électrons hydratés *via* des électrons $e_{i,r}^-$, incomplètement relaxés ("wet")) avec un rapport de branchement $(1-\eta)$. Le temps d'hydratation est $\tau_{hyd} = 540 \pm 80 \text{ fs}$. La recombinaison géminée reconduit à l'état S_1 dont la durée de vie très courte $\tau_1 = 1,2 \pm 0,2 \text{ ps}$ correspond au passage

vers un état S_0 "chaud" qui disparaît lui-même avec un temps de redistribution de l'énergie vibrationnelle, $\tau_{\text{vib}} = 1,3 \pm 0,2$ ps.



2.3 Photochimie de l'ADN induite par les lasers de puissance

Les rayonnements UV causent de nombreuses photomodifications de l'ADN (Cadet et Vigny 1990, Cadet 1994). Nous citerons, à titre d'exemple, les rendements quantiques Φ des différents produits obtenus dans le cas de solutions aqueuses aérées d'ADN de thymus de veau ou de plasmide pour une irradiation à 254 nm : Φ de 22 à 26×10^{-4} pour les dimères de pyrimidines, Φ de $1,4 \times 10^{-4}$ pour les adduits 6-4-pyrimidine-pyrimidone, Φ de 10×10^{-4} pour les photohydrates de pyrimidines, Φ de $0,23 \times 10^{-4}$ pour la libération de base libre, Φ de $0,01 \times 10^{-4}$ pour le pontage interbrin, Φ de $0,4 \times 10^{-4}$ pour les coupures simple brin et Φ de $0,014 \times 10^{-4}$ pour les coupures double brin (voir la revue de Görner 1994).

Le premier état singulet excité S_1 d'une base d'acide nucléique a une durée de vie extrêmement courte, de l'ordre de quelques picosecondes en solution à température ordinaire. Le rendement quantique de fluorescence est faible et le rendement quantique de passage intersystème à l'état triplet T_1 est également très faible (Görner 1994). L'énergie UV absorbée est donc surtout dissipée par conversion interne à l'état fondamental S_0 .

L'utilisation des lasers de puissance en médecine et chirurgie a nécessité une meilleure connaissance de la photochimie de l'ADN (Görner 1994). L'étape initiale de cette photochimie particulière induite par des impulsions laser à 194, 248, 254 ou 266 nm avec des puissances de 10 à 10^{12} W cm^{-2} est la formation de radicaux cations par une photoionisation biphotonique avec de faibles rendements quantiques $\phi(e^-)$ de l'ordre de 10 à 500×10^{-4} suivant le type d'acide nucléique, la longueur d'onde d'excitation et la puissance utilisée. Cette formation de radicaux cations conduit à des dommages spécifiques, en particulier des coupures simple brin et double brin, autres que les dommages observés *via* un processus monophotonique conduisant à la formation d'états triplets des pyrimidines et principalement à des dimères et des produits 6-4.

Cette photochimie par lasers de puissance a ouvert l'étude de conformations locales cellulaires de l'ADN cellulaire et de ses interactions avec divers ligands, protéines ou composés d'intérêt médical exogènes par des techniques d'empreinte (ou "footprinting") (Angelov *et al.* 1994).

2.4 Les transferts d'électron intramoléculaires

La double hélice de l'ADN, empilement de paires de bases hétérocycliques, constitue un milieu qui convient à un transfert d'électron à longue distance. Il a été montré que les charges,

électrons et trous générés dans l'ADN en phase solide ou en solution aqueuse, par l'action des rayonnements UV (Arkin *et al.* 1996, Hall *et al.* 1996) ou des radiations ionisantes (Faraggi *et al.* 1995, 1996) peuvent migrer le long de la chaîne de l'ADN avant d'être piégés. Les distances de migration de l'électron sont de l'ordre de 100 paires de bases (340 Å) en phase solide et d'une distance dix fois plus faible en solution. La guanine est le piège le plus favorable conduisant au cation radical $G^{+\bullet}$ du fait de son potentiel d'oxydo-réduction.

3. PHOTOLYSE UV DES ACIDES AMINES ET DES PROTEINES

Les espèces primaires créées lors d'une irradiation des acides aminés aromatiques sont des états excités singulets et triplets et des radicaux. Dans les processus monophotoniques, des transferts d'énergie dans les protéines centrent les principaux dommages sur le tryptophane, dont le triplet est de plus basse énergie. Les processus biphotoniques observés sous excitation laser provoquent des photoionisations et des coupures des liaisons peptidiques avec des rendements relativement élevés.

3.1 Les états triplets des acides aminés aromatiques

Les études des états triplets du tryptophane, de la tyrosine, de la phénylalanine et de leurs dérivés ont été passées en revue par Bensasson *et al.* (1993). Pour le tryptophane, un rendement quantique de formation $\phi_T = 0,29 \pm 0,03$ pour des excitations à 280, 292 et 300 nm a été observé par Bazin *et al.* (1983). Plus récemment, Nikogosyan et Görner (1992) ont estimé des rendements quantiques de formation ϕ_T de 0,21, 0,50 et 0,40 pour des excitations à 248 nm de solutions aqueuses de tryptophane, tyrosine et phénylalanine respectivement.

Le tryptophane et la tyrosine excités à l'état triplet sont capables de transférer un électron à des disulfures ou à l'oxygène. Ces transferts ont une grande importance biologique du fait de la dissociation des anions des disulfures et du fait de la toxicité de l'anion superoxyde.

3.2 La photoionisation

Pendant ces trente dernières années, un grand nombre de mesures des rendements quantiques de photoionisation à partir de la formation d'électron solvaté e_{aq}^- (Φ_i ou Φ_{e^-}) ont été effectuées pour le tryptophane, la tyrosine, la phénylalanine et leurs dérivés.

3.2.1 Les mécanismes mono- et biphotoniques

3.2.1.1 Processus monophotonique : Le rendement quantique de photoionisation est le rapport du nombre de molécules photoionisées (p.i.) au nombre de photons absorbés :

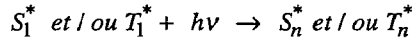
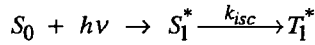
$$\Phi = \frac{\Delta N_{mol. p.i.}}{N_{phot. abs.}}$$

Il s'exprime aussi par le rapport de la vitesse de photoionisation à la vitesse d'absorption de l'énergie lumineuse :

$$\Phi = \frac{-dN/dt}{(I_0 S / h\nu)(1 - 10^{-D_0})}$$

où N est le nombre total de molécules en solution, I_0 l'intensité de la radiation incidente, S la surface irradiée, D_0 la densité optique initiale de la solution à la longueur d'onde d'irradiation et $h\nu$ l'énergie du photon.

3.2.1.2 Processus biphotonique : Sous irradiation laser à 266 nm par exemple, la photoionisation résulte d'un processus à deux photons absorbés en deux étapes. Le second photon est absorbé par l'état singulet excité (Mialocq *et al.* 1982, Mialocq 1988) ou l'état triplet :



$$-\frac{d[S_1^*]}{dt} = k_1 [S_1^*] \qquad \frac{d[T_1^*]}{dt} = k_{isc} [S_1^*] = \phi_T k_1 [S_1^*]$$

où $k_1 = 1/\tau_1$ est la constante de vitesse de désactivation de l'état S_1 , τ_1 sa durée de vie et k_{isc} la constante de vitesse de passage intersystème à l'état triplet. A la fin d'une impulsion laser de durée $t_P \ll \tau_1$, la population de l'état triplet est donc très inférieure à la population finale après dépeuplement de S_1^* ; elle est de l'ordre de :

$$[T_1^*]_{impulsion} = \phi_T k_1 [S_1^*] t_P$$

soit $[T_1^*]_{impulsion} / [S_1^*] = 1,6 \cdot 10^{-3}$ dans le cas du tryptophane avec $\phi_T = 0,18$, $\tau_1 = 2,6$ ns et $t_P = 23$ ps (Khoroshilova *et al.* 1990). Il faut remarquer que la probabilité de formation d'un photoproduit est plus élevée quand le second photon est absorbé par T_1^* . En effet, l'efficacité de recombinaison géminée est plus grande dans l'état excité S_n^* pour des raisons de spin (Nikogosyan et Görner 1992).

Dans le cas des processus biphotoniques, le concept d'une absorbance effective (D_{eff}) de la solution et d'une section efficace d'absorption effective (σ_{eff}) a été introduit (Khoroshilova *et al.* 1990)

$$D_{eff} = \log \frac{I_0}{I_r}$$

où I_0 et I_r sont les intensités incidente et transmise de la radiation laser. La section efficace σ_{eff} est plus petite que la section efficace sous faible intensité parce que l'échantillon est blanchi pendant l'excitation laser.

Ces auteurs obtiennent dans le cas d'une fine couche optique ($D \ll 1$) :

$$\Phi = \frac{h\nu}{\sigma_{eff} E} \ln \left(\frac{C_0}{C_t} \right)$$

où $E = I_0 S t_P$ est la dose incidente d'irradiation, S la section du faisceau, C_0 et C_t sont les concentrations initiale et finale de la solution.

Dans le cas d'une couche optique épaisse ($D \gg 1$), le rendement quantique devient :

$$\Phi = \frac{2.3 h\nu D_0 (1 - C_t/C_0)}{\sigma_1 E}$$

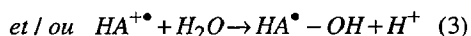
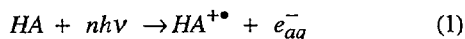
où σ_1 est la section efficace d'absorption de la substance dissoute à la longueur d'onde d'irradiation.

3.2.2 La photoionisation laser des acides aminés aromatiques

Les rendements quantiques de photoionisation Φ_i du tryptophane varient de 0,05 à 0,10. Bazin *et al.* (1983) ont déterminé un rendement Φ_i de $0,075 \pm 0,02$ pour le tryptophane en solution aqueuse avec des excitations entre 265 et 300 nm et un processus monophotonique. Plus tard, Nikogosyan et Görner (1992) utilisant des lasers de puissance à excimère à 248 nm ont obtenu des rendements Φ_i de 0,05 (Trp), 0,03 (Tyr) et 0,01 (Phe) par extrapolation à une intensité laser $I \rightarrow 0$ et de 0,24 (Trp), 0,36 (Tyr) et 0,17 (Phe) avec des intensités de $1,2 \times 10^7 \text{ W cm}^{-2}$, *via* un processus biphotonique impliquant principalement le triplet. Pour une excitation à 193 nm, ces mêmes auteurs ont déterminé des Φ_i de 0,32 (Trp), 0,13 (Tyr) et 0,07 (Phe) indépendants de l'intensité entre 5 et 15 MW cm^{-2} , ce qui impliquerait un processus monophotonique.

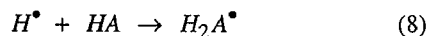
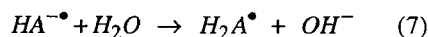
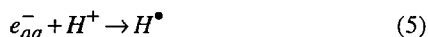
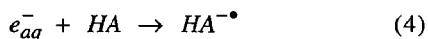
3.3 Réactions postérieures à la photoionisation

Les réactions mises en jeu après la photoionisation sont la déprotonation et/ou la réaction du radical cation avec l'eau (Nikogosyan et Görner 1992) :



La réaction (3) conduit à une hydroxylation.

De plus, l'électron hydraté peut réagir avec les acides aminés en l'absence d'oxygène :



Le tryptophane est le principal chromophore des protéines en photochimie solaire du fait de son coefficient d'extinction molaire élevé dans la région UV du spectre. En présence d'oxygène, son excitation monophotonique produit une photoionisation et une formation d'électron solvaté, suivie de la production d'anion superoxyde, d'eau oxygénée et finalement de radicaux hydroxyle par des réactions de Fenton-Haber-Weiss. Ces électrons solvatés peuvent aussi couper les ponts disulfure et modifier la conformation tridimensionnelle des protéines. Par ailleurs, la photodégradation du tryptophane conduit à la formation de N-formylcynurénine, molécule dont le maximum d'absorption se situe vers 320 nm et qui peut agir à son tour comme un photosensibilisateur photodynamique endogène producteur d'oxygène singulet. Enfin, la photolyse de la tyrosine produit des composés hydroxylés dont le précurseur de la mélanine (le 3,4-dihydroxyphénylalanine ou DOPA). De plus, le tryptophane oxydé peut être réduit par une tyrosine *via* un transfert d'électron intramoléculaire dans les polypeptides et les protéines.

3.4 Photodissociation UV de la liaison peptidique dans les dipeptides et les tripeptides par des lasers UV de puissance

Les rendements quantiques de photolyse biphotonique des dipeptides et des tripeptides par des lasers de puissance à 266 nm (jusqu'à $3 \times 10^{12} \text{ W m}^{-2}$) sont 5 à 18 fois plus élevés que ceux

obtenus par irradiation UV continue à faible intensité (15 W m^{-2}) (Khoroshilova *et al.* 1990). Ces rendements sont encore plus élevés, quand l'irradiation laser passe de 266 nm à 212,8 nm (jusqu'à $4\text{-}6 \times 10^{12} \text{ W m}^{-2}$) (Repeyev *et al.* 1992). Par exemple, à 266 nm, les rendements quantiques de scission de la liaison peptidique sont de l'ordre de 0,8 à 2,9% pour les dipeptides Tyr-Leu, Leu-Tyr, Tyr-Tyr et les tripeptides Tyr-Tyr-Tyr (Khoroshilova *et al.* 1990). A 212,8 nm, les rendements de scission sont plus élevés et compris entre 1,2 et 5,4% pour les dipeptides Tyr-Tyr, Tyr-Leu et Gly-Val (Repeyev *et al.* 1992).

3.5 Transferts d'électron intramoléculaire dans les protéines

Le transfert d'électron intramoléculaire à longue distance est un domaine d'investigation interdisciplinaire où les contributions de la photolyse par éclair laser (Isied *et al.* 1992, Winkler et Gray 1992) et de la radiolyse pulsée (Prütz 1987, Prütz *et al.* 1989) ont permis de mieux comprendre les dommages causés par les rayonnements aux protéines et les modifications de conformation des protéines par des réactions d'oxydo-réduction.

4. ANALYSE DES CHANGEMENTS CONFORMATIONNELS DES PROTEINES PAR SPECTROSCOPIE PAR ECLAIR LASER

Des études de photolyse par éclair laser UV ou visible ont permis d'identifier des modifications structurales des hémoprotéines provoquant un changement de leurs propriétés fonctionnelles. Une impulsion lumineuse pico- ou subpicoseconde provoque une photodéligandation de O_2 , CO ou NO et déclenche des changements conformationnels analysés par spectroscopies d'absorption UV-visible, Raman ou infrarouge (Franzen *et al.* 1995).

La modification réversible de la structure tridimensionnelle d'une protéine, le ferricytochrome c, par photoinjection d'électron a été analysée dans un domaine temporel allant de la nanoseconde à la minute (Pascher *et al.* 1996). Ce type de modification expliquerait comment une réaction d'oxydo-réduction peut modifier l'interaction protéines-ADN contrôlant la prolifération cellulaire. Cette modification peut être à l'origine d'un signal de transduction conduisant à la synthèse de protéines (Scurlock *et al.* 1996).

Remerciements.

Les auteurs remercient J. Cadet (CEA/Grenoble), C. Ferradini (Université René-Descartes Paris) et J.-P. Jay-Gerin (Université de Sherbrooke Canada) pour de fructueuses discussions.

Références

- Angelov D., Berger M., Cadet J., Getoff N., Keskinova E. and Solar S. (1991) Comparison of the effects of high-power UV-laser pulses and ionizing radiation on nucleic acids and related compounds *Radiat. Phys. Chem.* **37** 717-727.
- Angelov D., Berger M., Cadet J., Marion C. and Spassky A. (1994) High-intensity ultraviolet laser probing of nucleic acids *Trends in Photochem. & Photobiol.* **3** 643-663.
- Arce R. and Rodriguez G. (1986) Intermediates and quantum yields in the photolysis of guanine and its derivatives in neutral glasses at 77K *J. Photochem.* **34** 89-104.
- Arce R., Jimenez L.A., Riviera V. and Torres C. (1980) Intermediates in the room temperature flash photolysis of purine solutions *Photochem. Photobiol.* **32** 91-95.
- Arkin M.R., Stemp E.D.A., Holmlin R.E., Barton J.K., Hörman A., Olson E.J.C., Barbara P.F. (1996) Rates of DNA-mediated electron transfer between metallointercalators. *Science* **273** 475-480.
- Bazin M., Patterson L.K. and Santus R. (1983) Direct observation of monophotonic photoionization in tryptophan excited by 300 nm radiation *J. Phys. Chem.* **87** 189-190.
- Bensasson R.V., Land E.J. and Truscott T.G. (1993) *Excited states and free radicals in biology and medicine. Contributions from flash photolysis and pulse radiolysis* Oxford Science Publications, Chapters 5 and 6, pp. 142-172 and 173-200.
- Cadet J. (1994) DNA damage caused by oxidation, deamination, ultraviolet radiation and photoexcited psoralenes in *DNA adducts: identification and biological significance*

- (K. Hemminki, A. Dipple, D.E.G. Shuker, F.F. Kadlubar, D. Segerbäck, H. Bartsch Eds., N°125 IARC Publications, Lyon) pp. 245-276.
- Cadet J. and Vigny P. (1990) *Bioorganic Photochemistry*, Vol. 1 : *The Photochemistry and the Nucleic Acids*, H. Morrison Ed., Wiley Interscience, New York, pp. 1-272.
 - Faraggi M., Ferradini C. and Jay-Gerin J.-P. (1995) Migration et devenir des charges formées initialement dans l'ADN irradié : une synthèse *New J. Chem.* **19** 1203-1215.
 - Faraggi M., Ferradini C. and Jay-Gerin J.-P. (1996) Radiolyse de l'ADN : réactions primaires d'oxydo-réduction *J. Chim. Phys.* **93** 78-92.
 - Fisher G.J. and Johns H.E. (1976) Pyrimidine photodimers, In *Photochemistry and Photobiology of Nucleic Acids* Vol. I *Chemistry*, S.Y. Wang Ed., Academic Press, New York, pp. 225-294.
 - Franzen S., Bohn B., Poyart C., DePillis G., Boxer S.G. and Martin J.-L. (1995) Functional aspects of ultra-rapid heme doming in hemoglobin, myoglobin and the myoglobin mutant H93G *J. Biol. Chem.* **270** 1718-1720.
 - Görner H. (1990) Transients of uracil and thymine derivatives and the quantum yield of electron ejection and intersystem crossing upon 20 ns photolysis at 248 nm *Photochem. Photobiol.* **52** 935-948.
 - Görner H. (1994) Photochemistry of DNA and related biomolecules: quantum yields and consequences of photoionization *J. Photochem. Photobiol. B : Biology* **26** 117-139.
 - Gut I.G., Wood P.D. and Redmond R.W. (1996) Interaction of triplet photosensitizers with nucleotides and DNA in aqueous solutions at room temperature *J. Am. Chem. Soc.* **118** 2366-2373.
 - Hall D.B., Holmlin E. and Barton J.K. (1996) Oxidative DNA damage through long-range electron transfer *Nature* **382** 731-735.
 - Isied S.S., Ogawa M.Y. and Wishart J.F. (1992) Peptide-mediated intramolecular electron transfer : long range distance dependence *Chem. Rev.* **92** 381-394.
 - Kohen, E., Santus R., and Hirshberg J.G. (1995) *Photobiology*, Academic Press, San Diego, Chapter 5, pp. 98-109.
 - Khoroshilova E.V., Repeyev Yu.A. and Nikogosyan D.N. (1990) UV photolysis of aromatic amino acids and related dipeptides and tripeptides *J. Photochem. Photobiol. B : Biology* **7** 159-172.
 - Mialocq J.C., Amouyal E., Bernas A. and Grand D. (1982) Picosecond laser photolysis of aqueous indole and tryptophane *J. Phys. Chem.* **86** 3173-3177.
 - Mialocq J.C. (1988) La formation de l'électron solvaté en photochimie. *J. Chim. Phys.* **85** 31-45.
 - Mukhtar *et al.* (1996) Photocarcinogenesis: mechanisms, models and human health implications (Invited review) *Photochem. Photobiol.* **63** 355-447.
 - Nikogosyan D. and Görner H. (1992) Photolysis of aromatic amino acids in aqueous solution by nanosecond 248 and 193 nm laser light *J. Photochem. Photobiol. B : Biology* **13** 219-234.
 - Oraevsky A. A. and Nikogosyan D. (1985) Picosecond two-quantum UV photochemistry of thymine in aqueous solution *Chem. Phys.* **100** 429-445.
 - Pascher T., Chesick J.P., Winkler J.R. and Gray H.B. (1996) Protein folding triggered by electron transfer *Science* **271** 1558-1560.
 - Prütz W.A. (1987) Radical transformations in peptides and proteins In *Radiation research*, E.M. Fielden, J.F. Fowler, J.H. Hendry and D. Scott Eds., Taylor and Francis, London, pp. 134-139.
 - Prütz W.A., Butler J., Land E.J. and Swallow A.J. (1989) The role of sulfur peptide functions in free radical transfer *Int. J. Radiat. Biol.* **55** 539-556.
 - Repeyev Yu. A., Khoroshilova E.V. and Nikogosyan D.N. (1992) 212.8 nm laser photolysis of aromatic and aliphatic amino acids and related peptides *J. Photochem. Photobiol. B : Biology* **12** 259-274.
 - Reuther A., Nikogosyan D.N. and Laubereau A. (1996) Primary photochemical processes in thymine in concentrated aqueous solution studied by femtosecond UV spectroscopy *J. Phys. Chem.* **100** 5570-5577.
 - Salet C. and Bensasson R. (1975) Studies on the thymine and uracil triplet excited state in acetonitrile and water *Photochem. Photobiol.* **22** 231-235.

- Salet C., Bensasson R. and Becker R.S. (1979) Triplet excited states of pyrimidine nucleosides and nucleotides *Photochem. Photobiol.* **30** 325-329.
- Scurlock R., Rougée M. and Bensasson R.V. (1996) Redox properties of diphenols and their correlation to induction of enzyme synthesis *Z. Phys. Chem.* **196** 85-92.
- Smith K.C. (1989) *The Science of Photobiology*, Plenum Press, New York.
- Winkler J.R. and Gray H.B. (1992) Electron transfer in ruthenium-modified proteins *Chem. Rev.* **92** 369-379.