

# Ein Zusammenhang zwischen Anregungszuständen von Molekülen und biologischer Wirkung, wie Strahlensensibilisierung und Kanzerogenität

A Correlation between the Properties of Excited States of Molecules and Biological Activity, as Radiosensibilization and Carcinogenic Activity

Fritz A. Popp

Radiologiezentrum der Universität Marburg/Lahn

(Z. Naturofrsch. **28 c**, 517–522 [1973]; eingegangen am 10. Mai 1973)

Radiosensibilization, carcinogenic activity

From the differences in electronic structure of 5-halogenated uracil derivatives and thymine there is discussed the connection with different radiosensibilization. At the same time the calculated energy change of the second and third excited singlet states for the particularly sensitizing substances 5-bromo-uracil and 5-iodo-uracil compared with the remaining uracil derivatives is remarkable. In connection with different charge distribution this difference in principle may cause different energy transport processes. The very phenomenon is to be mentioned which has been discussed in previous papers dealing with the different carcinogenic molecules 3,4-benzpyrene and 1,2-benzpyrene.

## Einleitung

Es ist bekannt, daß UV-Licht bei der Bestrahlung der DNA oft ähnlich wirkt wie ionisierende Strahlen<sup>1</sup>. Auch bei der strahlensensibilisierenden Wirkung halogenierter Uracilderivate, wie 5-Brom-Uracil (BU) und 5-Jod-Uracil (JU) nach Einbau in die DNA anstelle von Thymin (T) zeigen sich Ähnlichkeiten<sup>2, 3</sup>.

Es liegt deshalb nahe, die noch unbekannten Mechanismen dieses biologischen Effektes aus den Eigenschaften der niedrigerenergetischen elektronischen Anregungszustände der betreffenden Moleküle zu deuten. So interpretierten beispielsweise Eisinger und Shulman<sup>4</sup> Photomechanismen der DNA aus den vom UV-Spektrum der Nukleotide her bekannten Eigenschaften der angeregten Zustände. In dieser Arbeit wird ein Zusammenhang zwischen den theoretisch ermittelten elektronischen Eigenschaften der niedrigerenergetischen Zustände von Uracilderivaten und deren strahlensensibilisierenden Wirkung diskutiert.

## Methode

Die Berechnung der elektronischen Eigenschaften erfolgt nach einer modifizierten Pariser-Parr-Pople

Sonderdruckanforderungen an Doz. Dr. F. A. Popp, Strahlenklinik u. Poliklinik der Universität, D-3550 Marburg, Robert-Koch-Str. 8 a.

(PPP)-Methode, die in einer früheren Arbeit ausführlich beschrieben wurde<sup>5</sup>.

Für die Moleküle wird die in Abb. 1 dargestellte

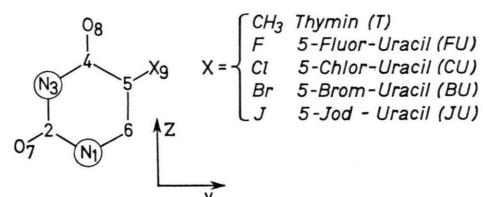


Abb. 1. Zugrunde gelegte Geometrie der Uracilderivate.

Geometrie zugrunde gelegt. Dabei werden die – im Grundzustand energetisch günstigen – Tautomere I und II der Abb. 2 betrachtet. In der Form II lassen

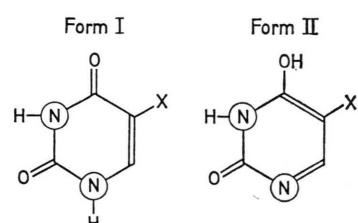


Abb. 2. Berücksichtige Tautomere der Uracilderivate.

sich die Derivate nicht in die Nucleinsäure einbauen. Die weiteren möglichen Strukturisomere liegen nach eigenen Rechnungen energetisch entsprechend um die Größenordnung von 5 eV höher und werden deshalb nicht in die Betrachtung einbezogen. Für die Bindungsabstände im Pyrimidinring wird einheitlich 1,37 Å angenommen. Das ist ungefähr der Mittel-



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

wert aller betreffenden, experimentell bestimmten Bindungsabstände von Uracil<sup>6</sup>. Diese Mittelung erleichtert den Vergleich aller Uracilderivate unter Berücksichtigung unbekannter Änderungen der Geometrie nach Einbau in die Nukleinsäure und gestattet es, mögliche Änderungen der Geometrie über die Energieparameter innerhalb des PPP-Modells mit zu erfassen.

Erfahrungsgemäß führen die erwägswerten Variationen der Geometrie bei Beibehaltung der Energieparameter nur zu unbedeutenden Änderungen der Ergebnisse. Für die CO-Bindung wird der experimentelle Wert der Keto-Form für Uracil von 1,24 Å eingesetzt<sup>6</sup>. Der Bindungsabstand CX wird aus den genannten Gründen für alle Uracilderivate einheitlich mit 1,8 Å angenommen. Dies entspricht ebenfalls einer Mittelung über alle möglichen Abstände.

Bei der Parameterwahl wird die CH<sub>3</sub>-Gruppe von Thymin nach dem bewährten Hetero-Atom-Modell behandelt<sup>7</sup>. Damit lassen sich auch Hyperkonjugationseffekte beschreiben<sup>8</sup>.

Zudem ermöglicht dieses Modell den unmittelbaren Vergleich mit den Halogen-Substituenten, die ebenfalls zwei  $\pi$ -Elektronen zur Molekülbindung beisteuern. Die Parameter  $I_p$  und  $(pp/pp)$ <sup>5</sup> werden

Tab. I. Parameterwahl für die Atome.

	$-I_p$ [eV]	$(pp/pp)$ [eV]
C <sup>+</sup>	11, 16	11, 13
N <sup>+</sup>	14, 12	12, 34
O <sup>+</sup>	17, 70	15, 23
N <sup>++</sup>	26, 7	17, 44
O <sup>++</sup>	32, 9	21, 53
CH <sub>3</sub> <sup>++</sup>	22, 7	10, 8
F <sup>++</sup>	32, 3	17, 6
Cl <sup>++</sup>	22, 4	10, 8
Br <sup>++</sup>	20, 3	9, 8
J <sup>++</sup>	17, 9	8, 6

nach dem von Nishimoto und Forster<sup>9</sup> vorgeschlagenen Verfahren bestimmt. Sie erzielten damit gute Übereinstimmung der Singulett-Übergangsentiergien von Heteroatomsystemen mit dem Experiment.

Die Werte sind in Tab. I aufgeführt. Wenn keine besonderen Ansätze für die Resonanzintegrale  $\beta_{pq}$  erprobt werden, wählt man gewöhnlich für  $\beta_{ccc}$  und  $\beta_{cco}$  die Werte, die in Tab. II aufgeführt sind. Benutzt man die von Streitwieser<sup>7</sup> vorgeschlagenen Heteroatom-Parameter, dann ergeben sich aus  $\beta_{ccc}$  alle weiteren Resonanzintegrale, die ebenfalls aus Tab. II zu entnehmen sind. Für nicht benachbarte

Tab. II. Parameterwahl für die Resonanzintegrale.

$p-q$	$\beta_{pq}$ [eV]
C—C	2, 3
C—O	2, 0
C—N	2, 1
C—CH <sub>3</sub>	1, 6
C—F	1, 6
C—Cl	0, 9
C—Br	0, 7
C—J	0, 5

Bindungen werden die Resonanzintegrale – wie üblich – Null gesetzt.

Alle Parameter und kritischen Bindungsabstände werden innerhalb vernünftiger Grenzen variiert, und die Ergebnisse der Rechnung auf ihre Veränderungen hin überprüft. Dabei zeigen sich quantitativ nur geringfügige, qualitativ keine Unterschiede in den Resultaten, die die Diskussion bestimmen.

Darüber hinaus können mit den gewählten Parametern die experimentell ermittelten Übergangsentiergien der energetisch niedrigsten Singulett-Anregungszustände brauchbar wiedergegeben werden, so daß die Unabhängigkeit der relevanten Ergebnisse von der im Verfahren nicht auszuschließenden Willkür in der Parameterwahl gesichert erscheint (s. Tabn. III, IV).

Tab. III. Experimentelle Daten von Übergangsentiergien  $\Delta E$  [eV].

$$\begin{aligned} T: \quad \Delta E_{\alpha} &= 4,7 \text{ eV}^{10,11} \\ &\Delta E_{\beta} = 6,0 \text{ eV} \text{ (pH 4,4–7,2)}^{11} \\ \text{FU: } \Delta E_{\alpha} &= 4,7 \text{ eV} \text{ (· 1 HCl)}^{11} \\ \text{BU: } \Delta E_{\alpha} &= 4,5 \text{ eV} \text{ (pH 7)}^{11} \end{aligned}$$

Tab. IV. Berechnete Übergangsentiergien  $\Delta E$  der ersten drei Anregungszustände der Uravilderivate.

Anreg.-Zustand	Form I					Form II				
	T	FU	CU	BU	JU	T	FU	CU	BU	JU
$\Delta E_{\alpha}$ [eV]	4,60	4,68	4,75	4,51	3,57	3,65	3,70	3,73	3,77	3,77
$\Delta E_{\beta}$ [eV]	5,53	5,65	5,65	5,64	5,43	5,44	5,50	5,50	5,59	5,47
$\Delta E_{\gamma}$ [eV]	5,85	5,84	5,85	5,17	4,94	5,92	6,05	6,01	5,41	4,42

## Ergebnisse und Diskussion

Von einem Zusammenhang zwischen elektronischen Eigenschaften und strahlensensibilisierender Wirkung der Moleküle kann bei gleichen biologischen Objekten erwartet werden, daß Hinweise auf die Primärschädigung gewonnen werden, die vom Repair nicht oder nur teilweise behoben wird und letztlich biologisch inaktiviert. Dabei muß die Arbeitshypothese zugrunde gelegt werden, daß sich starke Unterschiede in den elektronischen Eigenschaften nur dann in unterschiedlicher Strahlensensibilisierung bemerkbar machen können, wenn daraus ein entsprechender Schädigungsmechanismus abgeleitet werden kann.

Die von Duchesne<sup>12</sup> vermutete und vielfach bestätigte<sup>1</sup> Korrelation von Strahlenresistenz und Delokalisationsenergie rechtfertigt die Überprüfung, ob die höhere Strahlensensibilisierung durch BU und JU auf die geringere Resistenz der beiden Moleküle zurückgeführt werden kann, dadurch, daß die entsprechenden Delokalisationsenergien aller Uracil-abkömmlinge verglichen werden.

Tatsächlich zeigt die Rechnung (Popp, unveröffentlicht), daß die Delokalisationsenergie in der

Reihenfolge FU – CU – T – BU – JU zunimmt. Dies bedeutet beispielsweise, daß JU weniger strahlenresistent ist als BU. Danach müßte JU eine größere Strahlensensibilität bewirken als BU.

Wacker<sup>13</sup> berichtet jedoch von Experimenten, wonach bei der Bestrahlung von *Enterococcus* Stei in Anwesenheit von BU oder JU sich BU bei einer Anregungsenergie von 4,8 eV wesentlich stärker strahlensensibilisierend auswirkt als JU, während es sich bei einer Energie von 3,9 eV, entsprechend 313 m $\mu$ , umgekehrt verhält.

Daraus folgt, daß die Strahlensensibilisierung nicht über die Korrelation von verminderter Strahlenresistenz auf Grund zunehmender Delokalisationsenergie gedeutet werden kann. Aus der Wellenlängenabhängigkeit der Sensibilisierung im UV-Bereich läßt sich vielmehr schließen, daß eine Korrelation von Sensibilisierung und elektronischer Struktur der Grundzustände nicht zu verlässlichen Deutungen führen kann.

Dies folgt auch aus weiteren Überlegungen:

Die Elektronendichten im Grundzustand sind für alle betrachteten Moleküle nahezu gleich (s. Tab. V a). Eine starke intramolekulare Polarisation der

Tab. V a. Elektronendichten  $P_{pp}^T$  und Änderung  $\Delta P_{pp}^{X-T}$  gegenüber Thymin im Grundzustand in Einheiten der Elementarladung.

Atom- No. $p$	Form I					Form II				
	$P_{pp}^T$	$\Delta P_{pp}^{F-T}$	$\Delta P_{pp}^{Cl-T}$	$\Delta P_{pp}^{Br-T}$	$\Delta P_{pp}^{J-T}$	$P_{pp}^T$	$\Delta P_{pp}^{F-T}$	$\Delta P_{pp}^{Cl-T}$	$\Delta P_{pp}^{Br-T}$	$\Delta P_{pp}^{J-T}$
1	1,74					1,34				
2	0,79					0,78				
3	1,74					1,69				
4	0,78					0,93	- 0,01	- 0,02	- 0,02	- 0,02
5	1,05	+ 0,01				1,16	+ 0,01	+ 0,01	+ 0,01	+ 0,01
6	1,0	- 0,01	- 0,03	- 0,03	- 0,03	0,83	- 0,01	- 0,01	- 0,02	- 0,02
7	1,48					1,50				
8	1,45					1,82	- 0,01	- 0,01	- 0,01	- 0,01
9	1,96	+ 0,01	+ 0,02	+ 0,03	+ 0,03	1,97	+ 0,01	+ 0,02	+ 0,02	+ 0,02

$\text{CH}_3$ -Gruppe kann nach HMO-Rechnungen im Hyperkonjugationsmodell ausgeschlossen werden<sup>1</sup>, weshalb auch hierin kein wesentlicher Unterschied zu sehen sein dürfte.

Auch die Bindungsordnungen  $P_{pq}$  zeigen im Grundzustand keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Uracilderivaten.

Die Rechnungen zeigen ferner, daß für Thymin die Keto-Enol-Form II des Grundzustandes energetisch um etwa 1 eV gegenüber der Keto-Form I begünstigt ist. Für Uracil und die halogenierten Uracil-

derivate liegt dagegen die Form I um 0,3 bis 0,5 eV günstiger.

Damit könnte nach Einbau in die DNA in der Form I Thymin nach Anregung durch die Strahlung in den Grundzustand der energetisch günstigeren Form II übergehen, während die übrigen betrachteten Moleküle weiterhin die Form I vorziehen.

Das führt bei Thymin möglicherweise zu einer Entkopplung zwischen und innerhalb der Nukleotide oder/und zur Begünstigung der Dimerisation. Tatsächlich konnte Lion<sup>14</sup> keine BU-Dimerisation in

BU-DNA feststellen, während die Thymin-Dimerisation schon lange bekannt ist. Bei einer Entkopplung ohne die Dimerisation müßte Thymin strahlensensibilisierender wirken als BU. Das ist nicht der Fall. Führt die vermutete Entkopplung zu einer Begünstigung der Dimerisation, dann ließe sich der BU-Effekt aus dieser Sicht auf die Unfähigkeit zur Dimerisation zurückführen.

Auf den möglichen Zusammenhang zwischen Keto-Enol-Tautomerie und Mutationen haben bereits 1963 die Pullmans<sup>15</sup> hingewiesen. Auch Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen Delokalisationsenergien, der Photodimerisation von Thymin und Korrelationen zur Karzinogenität wurden schon 1965 von Nagata *et al.*<sup>16</sup> untersucht. Doch gibt es gegen diese Deutungen des BU-Effekts einige Einwände:

1. Die beschriebene Wellenlängenabhängigkeit der Sensibilisierung von BU und JU ließe sich damit nicht deuten.

2. Die spezifische Strahlenschutzwirkung von Cysteamin, die nur im flüssigen Medium möglich zu sein scheint<sup>17</sup>, könnte den BU-Effekt nicht völlig aufheben<sup>18</sup>.

Es gibt Hinweise darauf, daß bei BU nicht nur die geringere Fähigkeit, Strahlenschäden zu reparieren, sondern auch unabhängig davon erhöhte Strahlenschädigung für den eigentlichen BU-Effekt verantwortlich sind. Neben einer erheblichen Zahl der Chromosomenaberrationen schon nach kleinen Dosen registriert man eine erhöhte strahlenbedingte Bruchrate der BU-DNA und schließt aus den Experimenten auf weitere, bedeutsame Schäden, die für die Inaktivierung der Phagen verantwortlich zu machen sind<sup>2</sup>. In Analogie zum ähnlichen Fall bei dem Karzinogen 3.4-BP und dem Nicht-Karzinogen 1.2-BP, der in früheren Arbeiten beschrieben wurde<sup>5, 19-21</sup>, läßt sich aus den elektronischen Eigenschaften der

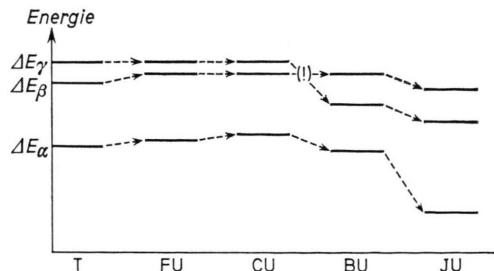


Abb. 3. Termschema der Singulettenergien der Uracilderivate in der Form I.

niederenergetischen Anregungszustände der Uracilderivate ein Modell konstruieren, das den BU-Effekt deuten könnte. Im Gegensatz zur geforderten Komplexbildung bei der Karzinogenität ist die Ankopplung an den Biorezeptor bereits erfolgt. Deshalb ist die Forderung der Vertauschung der Zustände während der Kopplung<sup>21</sup> nicht mehr zu stellen. Sie liegt bereits vor, wie aus Abb. 3 und Tab. IV zu ersehen ist. Während der energetisch niedrigste Anregungszustand  $\Phi_\alpha$  allein durch die Konfiguration  $|h_h l_p\rangle^s$  brauchbar darzustellen ist, lassen sich  $\Phi_\beta$  und  $\Phi_\gamma$  in qualitativ brauchbarer Näherung nach (1) beschreiben, wie die genauere Rechnung zeigt.

Dabei sei  $h$  das höchste besetzte,  $l$  das niedrigste unbesetzte MO. „ $(h-2)_h l_p$ “ bedeutet dann beispielsweise, daß in der betrachteten Singulett-Konfiguration das  $(h-2)$ -te MO durch das niedrigste unbesetzte MO ersetzt wurde.

$$\begin{aligned}\Phi_\alpha &\approx |h_h, l_p\rangle^s, \\ \Phi_\beta &\approx A_x^\beta |(h-1)_h, l_p\rangle^s + B_x^\beta |h_h, (l+1)_p\rangle^s \\ &\quad + C_x^\beta |(h-2)_h, l_p\rangle^s, \\ \Phi_\gamma &\approx A_x^\gamma |(h-1)_n, l_p\rangle + B_x^\gamma |h_h, (l+1)_p\rangle^s \\ &\quad + C_x^\gamma |(h-2)_h, l_p\rangle^s.\end{aligned}\quad (1)$$

Die Koeffizienten  $A$ ,  $B$  und  $C$  erhält man aus der CI-Rechnung, die auch zeigt, daß die Koeffizienten für alle weiteren Konfigurationen vernachlässigt werden können. Dabei läßt sich die folgende, interessante Regelmäßigkeit (2) erkennen:

$$\begin{aligned}A_x^\gamma &\approx B_x^\beta, \\ B_x^\gamma &\approx -A_x^\beta.\end{aligned}\quad (2)$$

$\Phi_\beta$  und  $\Phi_\gamma$  repräsentieren im klassischen Sinne gleich- und gegenphasige Schwingungen des gleichen Schwingungsmodus.

Bei der Anregung durch UV-Licht läßt sich aus diesem Sachverhalt der folgende Sensibilisierungsmechanismus ableiten:

Für Energien im Bereich von 3,6 eV wirkt JU strahlensensibilisierender als BU, weil der Zustand  $\Phi_\alpha$  von JU bevorzugt angeregt wird. Mit  $\Phi_\alpha$  ist für JU eine starke Ladungsverschiebung ( $-0,6$  e) vom Substituenten in das Ringsystem verbunden. BU zeigt in  $\Phi_\alpha$  keine ausgeprägte Ladungsverschiebung. Dies ist aus Tab. V b zu erkennen.

Mit höherer Anregungsenergie (im Bereich von 5 eV) wirkt sich die Energievertauschung der Zustände  $\Phi_\beta$  und  $\Phi_\gamma$  von BU und JU gegenüber den

Tab. V b. Elektronendichten  $P_{pp}^T$  und Änderung  $\Delta P_{pp}^{X-T}$  gegenüber Thymin im Anregungszustand  $\Phi_\alpha$  in Einheiten der Elementarladung.

Atom-No. $P$	Form I					Form II				
	$P_{pp}^T$	$\Delta P_{pp}^{F-T}$	$\Delta P_{pp}^{C1-T}$	$\Delta P_{pp}^{Br-T}$	$\Delta P_{pp}^{J-T}$	$P_{pp}^T$	$\Delta P_{pp}^{F-T}$	$\Delta P_{pp}^{C1-T}$	$\Delta P_{pp}^{Br-T}$	$\Delta P_{pp}^{J-T}$
1	1,26	+ 0,01	- 0,01	- 0,03	+ 0,08	1,24	- 0,06	+ 0,05	- 0,04	+ 0,04
2	0,79	+ 0,02	+ 0,01	+ 0,01	+ 0,01	0,78	+ 0,01	+ 0,01	+ 0,01	+ 0,02
3	1,79	- 0,03				1,74	- 0,01	- 0,01	+ 0,02	+ 0,02
4	0,93			+ 0,01	+ 0,02	1,10	+ 0,01	- 0,01	+ 0,01	+ 0,03
5	0,97	- 0,07	- 0,02	- 0,05	+ 0,21	0,91	+ 0,03			+ 0,03
6	1,18	- 0,02		- 0,01	+ 0,14	1,20	- 0,01	- 0,03	- 0,06	- 0,06
7	1,47	+ 0,04		- 0,01	+ 0,01	1,31	- 0,02	- 0,03	+ 0,05	+ 0,09
8	1,39	- 0,03	- 0,02	- 0,03	+ 0,17	1,79	+ 0,01	- 0,01	+ 0,02	+ 0,03
9	1,83	+ 0,10	+ 0,07	+ 0,13	- 0,61	1,91	+ 0,06	+ 0,06	+ 0,01	- 0,16

übrigen Uracilderivaten aus. In diesem Energiebereich wird bevorzugt  $\Phi_\alpha$  von BU und JU und  $\Phi_\beta$  von U, T, FU und CU angeregt. Die Tab. V d zeigt, daß in diesem Fall bei BU eine deutliche Ladungsverschiebung am Substituenten (0,85 e), am O<sub>7</sub> und N<sub>3</sub> entsteht, die bei JU nur an N<sub>3</sub> im gleichen Maß vorliegt. Bei allen übrigen Derivaten ist die Ladungsverschiebung gering. Die Anregung von  $\Phi_\gamma$  bei U, T, FU und CU und die entsprechende Anregung von  $\Phi_\beta$  bei BU und JU bei noch höheren Energien dürfte keine Bedeutung für den BU-Effekt haben: Ent-

weder treten keine wesentlichen Ladungsverschiebungen auf – wie bei T, FU, CU und BU – oder der Zustand ist aufgrund des Schwingungsmodus oder der Zerfallsart nicht zur Schädigung infolge der Ladungsverschiebung in der Lage – wie bei BU und JU (s. Tabn. V c, d). Für den eigentlichen Sensibilisierungseffekt ist anzunehmen, daß die in einem nicht stationären Vorgang ablaufende Ladungstrennung zwischen Ring und Substituenten als Dipol- bzw. Multipolschwingung Energie dissipativ an die Umgebung – in diesem Fall den DNA-Strang –

Tab. V c. Elektronendichten  $P_{pp}^T$  und Änderung  $\Delta P_{pp}^{X-T}$  gegenüber Thymin im Anregungszustand  $\Phi_\beta$  in Einheiten der Elementarladung.

Atom-No. $P$	Form I					Form II				
	$P_{pp}^T$	$\Delta P_{pp}^{F-T}$	$\Delta P_{pp}^{C1-T}$	$\Delta P_{pp}^{Br-T}$	$\Delta P_{pp}^{J-T}$	$P_{pp}^T$	$\Delta P_{pp}^{F-T}$	$\Delta P_{pp}^{C1-T}$	$\Delta P_{pp}^{Br-T}$	$\Delta P_{pp}^{J-T}$
1	1,63	- 0,04	- 0,02	+ 0,05	+ 0,15	1,12	- 0,05	- 0,09	- 0,08	- 0,03
2	1,30	+ 0,01	+ 0,01	- 0,02	- 0,10	1,04	+ 0,01	+ 0,01	+ 0,01	- 0,03
3	1,76	+ 0,01		+ 0,01	- 0,02	1,63		+ 0,01		+ 0,01
4	0,88	- 0,02	- 0,02		+ 0,09	0,98	+ 0,02	+ 0,02	+ 0,03	+ 0,02
5	0,81	- 0,04		+ 0,15	+ 0,38	1,17	- 0,01	+ 0,01	+ 0,05	+ 0,08
6	0,78	+ 0,01		+ 0,04	+ 0,19	0,92	- 0,02		- 0,02	+ 0,02
7	1,65			0,02	0,02	1,46	- 0,02	- 0,01	- 0,07	- 0,02
8	1,37	- 0,03	- 0,02	+ 0,05	+ 0,18	1,78		+ 0,01	+ 0,01	+ 0,01
9	1,81	+ 0,12	+ 0,06	- 0,29	- 0,88	1,89	+ 0,07	+ 0,06	+ 0,09	- 0,05

Tab. V d. Elektronendichten  $P_{pp}^T$  und Änderung  $\Delta P_{pp}^{X-T}$  gegenüber Thymin im Anregungszustand  $\Phi_\gamma$  in Einheiten der Elementarladung.

Atom-No. $P$	Form I					Form II				
	$P_{pp}^T$	$\Delta P_{pp}^{F-T}$	$\Delta P_{pp}^{C1-T}$	$\Delta P_{pp}^{Br-T}$	$\Delta P_{pp}^{J-T}$	$P_{pp}^T$	$\Delta P_{pp}^{F-T}$	$\Delta P_{pp}^{C1-T}$	$\Delta P_{pp}^{Br-T}$	$\Delta P_{pp}^{J-T}$
1	1,78	+ 0,01		- 0,02	- 0,19	1,40	+ 0,11	+ 0,06	+ 0,09	+ 0,03
2	0,77			+ 0,04	+ 0,04	0,73	- 0,04	- 0,01	+ 0,03	+ 0,04
3	1,36	- 0,02	- 0,01	+ 0,42	+ 0,45	1,76	- 0,04		+ 0,03	+ 0,01
4	1,00	- 0,01	- 0,01	- 0,06	- 0,08	1,28	- 0,03	- 0,02	- 0,01	- 0,01
5	1,18	- 0,02	- 0,01	+ 0,03	- 0,21	1,10	- 0,07	- 0,01	+ 0,07	+ 0,04
6	1,40	- 0,01	- 0,03	- 0,02	- 0,14	0,87	+ 0,06	+ 0,02	+ 0,15	+ 0,20
7	1,12	- 0,01	- 0,03	+ 0,40	+ 0,31	1,24	- 0,10	+ 0,01	+ 0,22	+ 0,18
8	1,43	+ 0,05	+ 0,02	+ 0,06	- 0,01	1,86	- 0,07	- 0,01	+ 0,02	+ 0,02
9	1,96	+ 0,01	+ 0,05	- 0,85	- 0,17	1,77	+ 0,18	- 0,07	- 0,62	- 0,52

abgibt und elektronisch stabile Strukturen zerstört. Damit erhält man prinzipiell den gleichen Schädigungsmechanismus wie bei der postulierten Resonanzhypothese der Karzinogenität<sup>5, 19–21</sup>, mit dem Unterschied, daß die Energie bei der Strahlensensibilisierung von der Strahlung geliefert wird, während sie bei der chemischen Karzinogenität – durch Resonanzkopplung begünstigt – der Wechselwirkung von karzinogener Substanz und Biorezeptor entzogen wird.

Diese Vorstellungen werden für den BU-Effekt gestützt durch die Beobachtung, daß die Linienbreiten der Anregungszustände in Nukleotiden so groß sind, daß gegenseitige Überlagerung stattfindet<sup>4</sup>. Damit sind leichte Anregbarkeit und kurze Zerfallszeiten verbunden. Außerdem ist nach Angabe dieser genannten Autoren die Quantenausbeute für strahlungslose Singulett-Zerfälle in Nukleotiden unge-

wöhnlich groß. Nicht auszuschließen ist, daß durch die Verlagerung des Substituentenelektrons in den Pyrimidinring die fehlende Spinabsättigung Spin-Bahn-Kopplungen begünstigt, so daß auch Singulett-Triplett-Übergänge bevorzugt auftreten. Das beschriebene Modell erklärt die Wellenabhängigkeit der Sensibilisierung im UV-Bereich.

Die leichte Abspaltbarkeit des Halogens in wässriger Lösung<sup>13, 22, 23</sup> läßt sich ebenfalls auf die starke Polarisierung zwischen Pyrimidinring und Substituenten zurückführen, die die Abspaltung durch elektrische Felder des Lösungsmittels begünstigt. Dies erklärt auch Versuche von Hüttermann und Müller<sup>24</sup>, die an bestrahlten trockenen BU-Kristallen keine Bromabspaltung beobachten konnten.

Die spezifische Strahlenschutzwirkung von Cysteamin könnte durch Ankopplung polarer Radikale an den Substituenten erklärt werden.

- <sup>1</sup> B. Pullman u. A. Pullman, *Quantum Biochemistry* Interscience Publishers, New York 1963.
- <sup>2</sup> U. Hagen, *Strahlentherapie* **143**, 237 [1972].
- <sup>3</sup> M. B. Lion, *Biochim. biophysica Acta [Amsterdam]* **205**, 24 [1970].
- <sup>4</sup> J. Eisinger u. R. G. Shulman, *Science [Washington]* **161**, 1311 [1968].
- <sup>5</sup> F. A. Popp, *Z. Naturforsch.* **27 b**, 850 [1972].
- <sup>6</sup> G. S. Parry, *Acta crystallogr. [Copenhagen]* **7**, 313 [1954].
- <sup>7</sup> A. Streitwieser, Jr., *Molecular Orbital Theory for Organic Compounds*, Wiley and Sons Inc., New York 1961.
- <sup>8</sup> A. Streitwieser, Jr. u. P. M. Nair, *Tetrahedron [London]* **5**, 145 [1959].
- <sup>9</sup> K. Nishimoto u. L. S. Forster, *Theoret. Chim. Acta [Berlin]* **4**, 155 [1966].
- <sup>10</sup> L. Lang, *Absorption Spectra in the Ultraviolet and Visible Region*, Hungarian Academy of Sciences, Budapest 1963.
- <sup>11</sup> O. H. Wheeler u. L. A. Kaplan, *Organic Electronic Spectral Data*, Wiley and Sons Inc., New York 1966.
- <sup>12</sup> J. Duchesne, *Arch. des Sci.* **10**, 257 [1957].
- <sup>13</sup> A. Wacker, J. N. Davidson u. W. E. Cohn, *Progress in Nucleic Acid Research*, **Vol. 1**, 368, Academic Press, New York 1963.
- <sup>14</sup> M. B. Lion, *Biochim. biophysica Acta [Amsterdam]* **155**, 505 [1968].
- <sup>15</sup> A. Pullman u. B. Pullman, *Biochim. biophysica Acta [Amsterdam]* **75**, 269 [1963].
- <sup>16</sup> C. Nagata, A. Immamura, Y. Tagashira u. M. Kodama, *J. theoret. Biol.* **9**, 357 [1965].
- <sup>17</sup> H. Dertinger u. D. Jung, *Molekulare Strahlenbiologie*, Heidelberger Taschenbücher **Bnd. 57/58**, Springer, Berlin 1969.
- <sup>18</sup> G. Hotz u. K. G. Zimmer, *Int. J. Radiat. Biol.* **7**, 75 [1963].
- <sup>19</sup> F. A. Popp, *Z. Naturforsch.* **27 b**, 731 [1972].
- <sup>20</sup> F. A. Popp, *Strahlentherapie* **144**, 208 [1972].
- <sup>21</sup> F. A. Popp, *Z. Naturforsch.* **28 c**, 165 [1973].
- <sup>22</sup> J. D. Zimbrick, J. F. Ward u. L. S. Myers, *Int. J. Radiat. Biol.* **16**, 505 [1969].
- <sup>23</sup> J. D. Zimbrick, J. F. Ward u. L. S. Myers, *Int. J. Radiat. Biol.* **16**, 525 [1969].
- <sup>24</sup> J. Hüttermann u. A. Müller, *Int. J. Radiat. Biol.* **15**, 297