

## Erläuterungen zum Resonanzmodell der Karzinogenese \*

Some Remarks on a Resonance Hypothesis  
of Carcinogenesis \*

F. A. Popp

Radiologiezentrum der Universität Marburg/Lahn

(Z. Naturforsch. **29 c**, 454–455 [1974]; eingegangen  
am 23. April 1974)

Resonance Hypothesis, Carcinogenesis, Polycyclic  
Hydrocarbons

Three criteria for carcinogenic polycyclic hydrocarbons, which are to be satisfied, are discussed in regard to a resonance-hypothesis of carcinogenesis. According to this hypothesis, the carcinogenic effect is caused by a Fermi-resonance between  $\alpha$ -states and  $p$ -states which possibly leads to the breakage of pairing theorem by an asymmetric potential, in certain cases caused by vibronic coupling.

Ich danke Herrn Professor Memory und Herrn Professor Schäfer für die Anregung und Gelegenheit zur Stellungnahme und Erläuterung der von uns vertretenen Modellvorstellungen zur Karzinogenese<sup>19</sup>.

Es gibt ernst zu nehmende Einwände auch gegen die Pullmansche K-L-Region-Hypothese. Beispielsweise wird die Empfindlichkeit der Struktur-Wirkungs-Relationen in den oft nur geringfügig voneinander abweichenden Indizes stark kanzerogener und nicht kanzerogener Polyzyklica nicht wiedergegeben. Auch erscheint die K-Region zum Beispiel von 3,4-Benzpyren nicht ohne Zweifel als reaktivste Stelle im entscheidenden Wechselwirkungsprozeß zwischen Kanzerogen und Biorezeptor, wenn die Beobachtungen von Cavalieri und Calvin<sup>20</sup> berücksichtigt werden. In Übereinstimmung mit der in der erwähnten Studie<sup>12</sup> verallgemeinerten Berechnung der „freien Valenz“ zeigt sich danach dieses ermittelte C-Atom außerhalb der K-Region als das reaktivste überhaupt.

Die Ionisierungsenergie und das Reduktionspotential wurden herausgestellt<sup>12</sup>, um andererseits die Problematik zu verdeutlichen, die der Schluß auf „One-Way-Charge-Transfer“ als entscheidenden Wechselwirkungsprozeß mit sich bringt. Unter anderem aus den genannten Gründen wurde ein Resonanzmodell der Karzinogenese vorgeschlagen.

Danach lassen sich lediglich die folgenden Bedingungen zusammenfassen:

Notwendig und hinreichend für die karzinogene Wirkung ist eine bestimmte Resonanzwechselwirkung zwischen Kanzerogen und Biorezeptor, die noch näher zu untersuchen ist<sup>21, 22</sup>.

\* c.f. note on page 453.

Sonderdruckanforderungen an Dozent Dr. F. A. Popp, BE „Theoretische und Experimentelle Radiologie“, Radiologiezentrum, D-3550 Marburg.

Unter diesem Aspekt liefert der Vergleich der UV-Absorptionsbanden polyzyklischer Kohlenwasserstoffe mit deren kanzerogener Wirkung die folgenden Kriterien K1, K2 und K3.

K1: Notwendig für die kanzerogene Wirkung von Polyzyklica ist die Quasientartung von  $p$ - und  $\alpha$ -Banden im Energiebereich um 3 eV (bis höchstens 4 eV)<sup>13</sup>.

K2: Die  $\alpha$ -Bande liegt dabei in der Regel energetisch knapp unterhalb der  $p$ -Bande, und zwar so, daß ein bestimmter Schwingungszustand der  $\alpha$ -Bande Fermiresonanz mit dem O-O-Übergang der  $p$ -Bande zeigt<sup>13</sup>.

K3: Moleküle der Symmetrierasse  $C_{2v}$  oder höherer Symmetrie sind im allgemeinen nicht kanzerogen.

Zur Deutung wurde die Möglichkeit für verschiedene Übergangswahrscheinlichkeiten der beiden entarteten Konfigurationen  $|\alpha\rangle+|\beta\rangle$  und  $|\alpha\rangle-|\beta\rangle$  am Resonanzzustand diskutiert<sup>12</sup>. Die Ursache ist nach unseren Überlegungen letztlich auf die Nicht-anwendbarkeit des Paarungstheorems zur Behandlung des Resonanzphänomens zurückzuführen. Geht man nämlich von reinen elektronischen Zuständen aus, die das Paarungstheorem erfüllen, dann lassen sich die verschiedenen Übergangswahrscheinlichkeiten für die beiden entarteten Konfigurationen  $|\alpha\rangle+|\beta\rangle$  und  $|\alpha\rangle-|\beta\rangle$  formal durch eine Linearkombination von reinen  $|\alpha\rangle$ - und  $|\beta\rangle$ -Zuständen beschreiben.

Die elektronischen Zustände  $|r_1\rangle$  und  $|r_2\rangle$ , die bei der Resonanzkopplung angeregt werden und quasientartet sind, können näherungsweise nach (1 a) resp. (1 b) dargestellt werden.

$$|r_1\rangle \approx \langle p|r_1\rangle|p\rangle + \langle\alpha|r_1\rangle|\alpha\rangle + \langle\beta|r_1\rangle|\beta\rangle, \quad (1 \text{ a})$$

$$|r_2\rangle \approx \langle p|r_2\rangle|p\rangle + \langle\alpha|r_2\rangle|\alpha\rangle + \langle\beta|r_2\rangle|\beta\rangle. \quad (1 \text{ b})$$

Entscheidend für den Resonanzprozeß, der die kanzerogene Wirkung hervorruft, sind nach unseren Vorstellungen die energetische Lage von  $|r_1\rangle$  und  $|r_2\rangle$  und das Übergangsmoment  $\langle r_1 | \mathbf{M} | r_2 \rangle$ , sowie möglicherweise die Dipolmomente  $\langle r_1 | \mathbf{M} | r_1 \rangle$  und  $\langle r_2 | \mathbf{M} | r_2 \rangle$ , wenn Excitonen eine Rolle spielen<sup>12</sup>.

Im Falle gleicher Übergangswahrscheinlichkeiten der entarteten Konfigurationen  $|\alpha\rangle+|\beta\rangle$  und  $|\alpha\rangle-|\beta\rangle$  gilt:  $\langle\beta|r_1\rangle = \langle\beta|r_2\rangle = 0$ .

Da nach dem Paarungstheorem  $\langle p | \mathbf{M} | \alpha \rangle$  verschwindet, folgt daraus

$$\langle r_1 | \mathbf{M} | r_2 \rangle = \langle r_1 | \mathbf{M} | r_1 \rangle = \langle r_2 | \mathbf{M} | r_2 \rangle = 0.$$



Dieser Fall ist gewöhnlich dann gegeben, wenn die Symmetrierasse  $C_{2v}$  oder höhere Symmetrie vorliegen. Die wenigen Ausnahmen – wie 3.4-Benzophenon und 1.2.7.8-Dibenz-anthracen – können mit der *nicht* totalsymmetrischen Atmung der quasientarteten Schwingungszustände erklärt werden.

Für den allgemeinen Fall  $\langle \beta | r_1 \rangle \neq 0$  und  $\langle \beta | r_2 \rangle \neq 0$  ergeben sich dagegen endliche Dipolmomente und Übergangsmomente von  $|r_1\rangle$  und  $|r_2\rangle$ , die bei zeitlich periodischer Anregung der beiden Zustände wegen der nahezu orthogonalen Stellung von  $\langle p | M | \beta \rangle$  und  $\langle \alpha | M | \beta \rangle$  Absorptionsvermögen für zirkular polarisierte Photonen bedingen. (Wir vermuten auch deshalb die Wechselwirkung mit Biosignalen, die vom Leitungsband helixförmiger Nukleinstränge ausgehen, die wiederum von den Basentriplettzuständen sequenzspezifisch moduliert werden<sup>21, 22</sup>.)

Für die Regel, daß der  $|\alpha\rangle$ -Zustand energetisch knapp *unterhalb* des  $|p\rangle$ -Zustandes liegt (K2), bieten sich zwei Erklärungen an:

1. Die Wechselwirkungszeit für die Übergänge  $|r_1\rangle \rightleftharpoons |r_2\rangle$  ist wesentlich länger, da der  $|\alpha\rangle$ -Zustand im Gegensatz zum  $|p\rangle$ -Zustand theoretisch nicht in den Grundzustand übergeht. In diesem Fall konkurriert „Intersystem Crossing“ zum quasientarteten  $^3|\alpha\rangle$  mit erneuter Anregung in den

energetisch nur geringfügig höheren der Zustände  $|r_1\rangle$  und  $|r_2\rangle$ .

2. Da der  $|p\rangle$ -Zustand in der Wechselwirkung mit dem Biorezeptor eine stärkere Rotverschiebung erwarten läßt als der  $|\alpha\rangle$ -Zustand – was beispielsweise aus der Anellierung eines weiteren Ringes deutlich wird – sind neue Quasientartungen nach (1a) resp. (1b) wahrscheinlicher, wenn der  $|\alpha\rangle$ -Zustand im ungestörten Molekül energetisch *unterhalb* des  $|p\rangle$ -Zustandes liegt als im umgekehrten Fall.

Wie stark die Schwingungskopplung berücksichtigt werden muß, zeigt sich auch an den Beispielen 3.4-Benzetraphen und 1.2-Benzetraphen, die nach diesen Überlegungen deshalb nicht kanzerogen sind, weil der  $|\beta\rangle$ -Zustand wegen der Quasientartung des O-O- $\alpha$ -Übergangs mit dem O-O- $p$ -Übergang keine sonderliche Beteiligung erfährt. In diesem Fall hält das Paarungstheorem.

Die Anwendung dieser Kriterien und Überlegungen auf die 37 Polyzyklika, die auch von A. und B. Pullman<sup>1</sup>, Mainster und Memory<sup>9</sup> untersucht wurden, liefert nur eine Ausnahme: 3.4.8.9-Dibenzpyren ist kanzerogen, obwohl die  $\alpha$ -Bande – bei etwa 3 eV – energetisch knapp *oberhalb* des O-O-Übergangs der  $p$ -Bande liegt. Möglicherweise übernimmt in diesem Fall der O-2- $p$ -Übergang die Rolle des O-O-Übergangs.

<sup>19</sup> Im folgenden werden die Zitate<sup>1–18</sup> von Memory übernommen.

<sup>20</sup> E. Cavalieri and M. Calvin, Photochemistry and Photobiology **14**, 641 [1971].

<sup>21</sup> F. A. Popp, Z. Naturforsch. **29 c**, 92 [1974].

<sup>22</sup> F. A. Popp, in Vorbereitung.