サイトカニン類と受容体との相互作用機構

— 定量的構造活性相関によるアプローチ —

京都大学・農学部 岩村 俣
食品工学教室

生理活性物質がその活性を現わすには、まず生体内に存在する特定の受容体と出会って相互作用をし、その結果受容体を活性化することから始まると考えられる。そしてこれが引き金となって一連の生化学的変化が起こり最終的な現象となって現われる。したがってこの生理活性物質（基質）と受容体との相互作用機構を解明するには、生体より受容体を取り出して直接基質との相互作用を物理化学的手段で観察するのが一番良いことは云うまでもない。酵素と基質との相互作用と、そこで起こる化学反応のメカニズムはこのようなやり方で解明されることが多い。酵素の場合はそれが触媒する化学反応、つまり酵素反応を指標として酵素を単離・精製しうる。しかしこのような指標がない場合や、あっても単離・精製が非常に困難な場合も多い。ここで取り上げたサイトカニン類と呼ばれる植物ホルモンもこの後者の例であって、その物質の化学構造とその作用によって引き起こされる最終的な生理現象がわかっているだけである。もちろん多くのホルモン受容体の単離の例のように、放射性ラベルした基質を用いて、それとの親和性を指標としてサイトカニン受容体を単離しようという試みは数多くなされている。しかし現在のところ単離されたものが真の受容体であるか否かを判定する有効な方法がない。だからこの植物ホルモンとその受容体との相互作用機構を知るためには、少なくともも現在のところは別の手段を構建しなければならない。

ある生理活性物質と生体内受容体との相互作用は化学物質どうしの相互作用であるから、本質的には有機化学反応を支配する因子により支配されていると考えられる。この前提に基づき、一群の生理活性物質の物理化学的性質や形状と、それらにより引き起こされる生理現象の強弱とを関係づけることにより、受容体との相互作用様式を知ろうとする方法がある。これは定量的構造活性相関と呼ばれるアプローチであるが、その方法論自体の詳細は成書¹⁾にゆずるとして、ごく簡

単に言えば、たとえば一連の基質アナログの活性の変化がそれらの電子吸引性の変化と平行していれば、受容部位には電子供与性残基がありそれと相互作用していることがわかる。基質の立体的形状の変化に伴って活性が変化すれば受容部位の形状を推察することが可能である。受容体表面に疎水性残基があり、それとの相互作用が基質・受容体コンプレックスの形成に重要なら疎水性の高いアナログの活性が高いはずである。しかしこれらの物理化学的性質の変化は化学構造の変化に基づくものであるから、普通ひとつの性質だけが変化することはない。一般的には生理活性の変化はこれら三つの因子、疎水性 (hydrophobicity) と電気的性質 (electronic effect) と立体的効果 (steric effect), のコンビネーションとして表わされる。今それぞれを H, E, S で表わすと、生理活性 (biological response) の変化 ΔBR は、それぞれの因子の変化 $\Delta H, \Delta E, \Delta S$ の関数として次のように表わされる。¹⁾

$$\Delta BR = f(\Delta H, \Delta E, \Delta S)$$

現在最も一般的に行なわれている、Hansch, Fujita²⁻⁴⁾らにより開発された方法は生理活性の大きさをそれぞれの因子の一次結合として表わすもので、一般的には次のような式で表わされる。

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = a\Delta H + b\Delta E + c\Delta S + \text{constant}$$

C はある一定の効果を示すのに必要な活性物質の濃度を表わす。ここで疎水性項 ΔH は相互作用の場での疎水結合に関与するとともに、物質の透過性、すなわち生体に投与された物質が作用点に到達するまでの過程にも関与してくる。この点が直接受容体を取り出して相互作用を見る場合と異なる最大の点である。したがってこの点を充分考慮に入れて取り組めば、このアプローチのもたらす結果は、基質と受容体との相互作用を直接物理化学的手段により解析するのと本質的には変わらないはずである。

サイトカイニンは植物界に広く存在し、細胞分裂の促進、器官誘導などの生理活性を示す植物ホルモンである。構造は図1に示すようなN⁶-置換アデニン誘導体で、比較的簡単な構造をしているので数多くのアナログが合成されている。後になって図2に示すような尿素誘導体にもサイトカイニン活性があることがわかり、このアナログも多数合成されている。通常活性は植物培養細胞に対する増殖効果（細胞分裂促進効果）によって表わされる。つまり投与された物質が細胞内に入り、作用点に到達し、受容体と相互作用を営み、一連の生化学的過程を経た最終結果としての細胞の増量を見ているわけである。本稿ではこの活性の変化とサイトカイニンアナログの物理化学的性質の変化との対応を定量的に関係づけて解析した最近の結果⁵⁾を例として、このアプローチの利用を御紹介したい。

図1. アデニン型サイトカイニン

図2. ジフェニル尿素型サイトカイニン

1. アデニン型サイトカイニンの構造活性相関

図1および表1に示すように、アデニンのN-6位に適当な置換基が入るとサイトカイニン活性を示す。6aはzeatinと呼ばれる天然型のサイトカイニンである。5aはisopentenyl基をもち、t-RNAのminor baseとしてもおなじみのものである。サイトカイニンとしても最も活性の強いものの1つである。1a~11aの一連のアルキル系列のものの構造の変化と活性の変化を対応させてなめると（表1）、まずN-6側鎖のサイズと活性との間に相関がありそうなことがうかがえる。たとえば3aのように大きすぎても、あるいは7aのように小さくても活性は低い。立体因子の関与がうかがえるが、アルキル置換基の場合、メチレン基(CH₂)の増減に伴って疎水性も変化するから一概には言い切れない。表1でのπは置換基の疎水性パラメーターで、こ

れは通常 n-octanol-H₂O間の分配係数Pの対数から導かれたものが使われる。²⁾ 一方活性の強い4a, 5a, 6aはいずれも電子吸引性でTaftのσ^{*}値⁶⁾が正である。したがって電気的因子の関与もうかがえるが、全体の変化の中が±0.15程度なのでたしかなことはわからない。問題は立体パラメーターの選択で、化学反応性、すなわち脂肪族エステルRCOOR'の酸加水分解反応より求められ、よく使用されるTaftのE_s⁶⁾やHancockのE_s^{c7)}では良好な結果が得られなかった。化学反応は特定の原子あるいはその周辺を含めた局所で起こるeventであり、それへ及ぼす分子の立体効果は、ホルモン相互作用のような、もっと広がりをもった立体相補的なものとはおもむきを異にすると考えられる。そこで種々検討の結果、図3で模式的に示されるような相補的相互作用という観点から、置換基の結合軸に直角方向の最大巾W_{max}(Å)を立体パラメーターとして用いた。具体的には図4で示されるような置換基の最大巾である*)

図3. 基質・受容体間の立体相補的相互作用の模式図

さて以上のような考察および試行錯誤の結果、アルキルアデニン系列の化合物1a~11aについて次式を得た。

$$\log\left(\frac{1}{E_{50}}\right) = -0.62 W_{\max}^2 + 6.32 W_{\max} - 15.64 \quad (1)$$

(n = 11, r = 0.86, s = 0.22)

ここでnは用いた化合物の数、rは相関係数、sは標準偏差である。この結果は1a~11aの化合物の活性は主として置換基の最大巾、すなわち立体的因子によって規制されていることを示す。2次式であることより

*) この立体パラメーターは、最近 Verloopら⁸⁾により開発されたSTERIMOL programにより計算されるもので、置換基の結合軸方向の長さ、およびこれらに直角な方向でしかも相互に直角な四方向の分子巾が求められる。

表 1. アデニン型サイトカイニンのタバコ培養細胞増殖促進活性と物理化学的パラメーター^{a)}

No.	N ⁶ -Substituent	log 1/E ₅₀ (M × 10 ⁷)		Δ log 1/E ₅₀	W _{max}	W _{0, m}	σ*	π
		Obsd.	Calcd.					
1a	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0.23	-0.16	0.39	4.43		-0.13	2.30
2a	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0.26	0.02	0.24	5.66		-0.13	2.80
3a	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	-0.35	-0.05	-0.30	5.88		-0.13	3.20
4a	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₃	0.39	0.31	0.08	4.83		0.02	0.50
5a	CH ₂ CH=CH(CH ₃) ₂	0.42	0.50	-0.08	4.72		0.13	2.00
6a	CH ₂ CH=CH(CH ₂ OH)CH ₃	0.58	0.63	-0.05	5.12		0.15	0.20
7a	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-0.30	-0.16	-0.14	4.42		-0.13	2.00
8a	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	0.23	0.04	0.20	4.94		-0.13	2.50
9a	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	-0.12	-0.05	-0.07	5.88		-0.13	3.00
10a	CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	-0.63	-0.32	-0.31	6.39		-0.13	3.50
11a	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	-0.27	-0.02	-0.25	4.00		0.08	2.68

12a	H	0.56	0.61	-0.05	6.02	0.0	0.22	2.18
13a	m-OH	0.55	0.04	0.51	6.02	0.93	0.24	1.51
14a	m-Cl	0.28	0.25	0.03	6.02	0.80	0.30	2.89
15a	m-Me	-0.37	-0.13	-0.24	6.02	1.04	0.19	2.74
16a	m-OMe	-0.78	-0.57	-0.21	6.02	1.87	0.24	2.16
17a	m-CF ₃	-0.43	-0.24	-0.19	6.02	1.61	0.32	3.06
18a	o-Cl	0.42	0.19	0.23	6.02	0.80	0.27	2.89
19a	o-OMe	-0.46	-0.78	0.32	6.02	1.87	0.14	2.16
20a	o-CF ₃	-0.39	-0.18	-0.21	6.02	1.61	0.35	3.06
21a	p-Cl	-0.44	-0.60	0.16	7.44	0.0	0.27	2.89
22a	p-Me	-0.46	-0.41	-0.05	7.11	0.0	0.16	2.74

a) 活性は最高増殖量の50%を与える濃度(E₅₀)をもって表わした。また活性の計算値は(3)式による。

W_{max}に最適値(約5.1 Å)があることがわかる。

表1, 12a~22aのN⁶-ベンジルアデニン誘導体についても同様の解析を行ない(2)式を得た。

$$\log\left(\frac{1}{E_{50}}\right) = -0.94W_{\max} - 0.71W_{0,m} + 6.41 \quad (2)$$

(n = 11, r = 0.87, s = 0.27)

W_{max}はアルキル誘導体と同じであるが、これだけだと図4でわかるようにo-およびm-位置置換基の大きさの変化が反映されない。そこでこれらo-およびm-位置置換基のW_{max}, すなわち最大値を別個にW_{0,m}として導入した。このW_{0,m}項の係数が負であることにより、この位置の置換基が大きいくほど活性が低くなる、すなわち相互作用の相補性が悪くなると考えられる。この系列の

化合物のW_{max}値は(1)式で予想される最適値5.1 Åよりいずれも大きいので、その係数が負で二乗項が導入されないことがうなづける。(1)および(2)式における活性とW_{max}との関係を図示すると図5のようになる。ベンジルアデニン系列の勾配が負の直線は放物線の負のローブ部分を表わすと考えられる。すなわちこの系列には optimum な立体条件を満たす化合物はないのである。ここにおいても活性を決める主要な因子は立体的なものであることがわかる。しかしながら両式でσ*項が導入されなかった、すなわち有意でなかったのは、解析の対象としたそれぞれの系列の化合物のσ*値の変化が殆んどないからかも知れない。したがってこの場合活性発現には電気的因子が関与していないとは言い切れない。そこで(1)および(2)式で得られた結果を基に

 図4. N⁶-置換基の立体パラメーター

図5. アデニン型サイトカイニンの活性と立体パラメーターとの関係(●, アルキルアデニン類, ○, ベンジルアデニン類)

して、両系列の化合物を統一して解析すると(3)式が得られる。

$$\log\left(\frac{1}{E_{50}}\right) = -0.32W_{\max}^2 + 3.35W_{\max} - 0.65W_{0,M} + 2.03\sigma^* - 8.50 \quad (3)$$

($n=22$, $r=0.85$, $s=0.26$)

$W_{\max}$ の最適値は約 5.1 Å で、当然のことながら(1)式から得られる結果と一致する。疎水性パラメーター π は充分変化の巾(0.2~3.5)があるにもかかわらず有意な相関を示さず、(3)式には導入されてこない。したがってこの系列の化合物の疎水性は活性の変化に関与していないと解釈される。 σ^* 値は両系列をひとつにすることにより充分な変化の巾をもち、しかも有意なものとして(3)式に導入されて来た。その係数が正であることより、6位アミノ置の近傍での electron deficiency が活性を高めていると考えられ、恐らくアミノ基水素が受容体表面の電子供与基と水素結合しているものと思われる。

2. ジフェニル尿素型サイトカイニンの構造活性相関

一見全く構造の異なるジフェニル尿素(図2)がサイトカニン活性を示すということが報告され、⁹⁾¹⁰⁾この分野の研究者を驚かせた。その後表2に掲げたような多数の類縁体が合成され、活性が測定されている。¹¹⁾これらの結果より定性的に云えることは、ベンゼン環上の置換基の置換位置によって活性が異なり、meta>para>ortho であることが一般に認識されている。そこでまず o-, m-, p- 体のそれぞれについて別個に解析すると次の三式が得られた。

ortho 誘導体:

$$\log(1/C) = 0.51\sigma - 0.69L_o + 1.86 \quad (4)$$

($n=22$, $r=0.75$, $s=0.33$)

para 誘導体:

$$\log(1/C) = 1.25\sigma - 0.37L_p + 2.15 \quad (5)$$

($n=12$, $r=0.84$, $s=0.46$)

meta 誘導体:

$$\log(1/C) = 1.08\sigma + 0.62\pi_m + 2.34 \quad (6)$$

($n=7$, $r=0.95$, $s=0.19$)

L_o および L_p は図6に示すように、それぞれ o-および p-置換基の結合軸方向の長さである。電気的パラメーターとしては、NHCONH 結合へ及ぼすベンゼン環置換基の効果として Hammett の σ を用いた。(4),(5),(6)式に共通の σ 項の係数、すなわち ρ -値が 95%信頼限界内で重複したので、全化合物を統一的に解析することが出来次式を得た。

表 2. ジフェニル尿素誘導体のサイトカニン活性と物理化学的パラメーター^{a)}

No	Compound,	log 1/C (mM)		$\Delta \log 1/C$	σ	L_0	L_p	π_m
		Obsd.	Calcd.					
	X							
1b	o-CF ₃	1.44	1.44	0.00	0.54	1.24	0.0	0.0
2b	o-OH	1.36	1.12	0.24	-0.37	0.68	0.0	0.0
3b	o-Br	0.95	0.70	0.25	0.23	1.77	0.0	0.0
4b	o-COOH	0.89	0.83	0.07	0.45	1.85	0.0	0.0
5b	o-Cl	0.87	0.97	-0.10	0.23	1.46	0.0	0.0
6b	o-F	0.85	1.58	-0.73	0.06	0.59	0.0	0.0
7b	o-Me	0.84	1.07	-0.23	-0.17	0.94	0.0	0.0
8b	o-I	0.70	0.31	0.39	0.18	2.17	0.0	0.0
9b	o-Et	0.55	0.12	0.43	-0.15	2.05	0.0	0.0
10b	o-CN	0.38	0.73	-0.35	0.66	2.17	0.0	0.0
11b	o, m-diMe	1.38	1.01	0.37	-0.24	0.94	0.0	0.0
12b	o, p-diMe	0.86	0.92	-0.06	-0.34	0.94	0.0	0.0
13b	o, o'-diMe	0.86	0.92	-0.06	-0.34	0.94	0.0	0.0
14b	o, p, m'-triMe	0.77	0.86	-0.09	-0.41	0.94	0.0	0.0
15b	o, m-diCl	0.62	1.30	-0.68	0.60	1.46	0.0	0.0
16b	o, m'-diCl	0.93	1.30	-0.37	0.60	1.46	0.0	0.0
17b	o-Me, p-Cl	1.42	1.75	-0.33	0.60	0.94	0.0	0.0
18b	o-Me, p-NO ₂	1.43	1.76	-0.33	0.61	0.94	0.0	0.0
19b	o-Me, m'-NO ₂	1.96	1.70	0.26	0.54	0.94	0.0	0.0
20b	o-NO ₂ , p-OMe	1.46	1.29	0.17	0.51	1.38	0.0	0.0
21b	o-COOH, p-vinyl	1.15	0.81	0.34	0.43	1.85	0.0	0.0
22b	p-NO ₂	3.10	2.34	0.76	0.78	0.0	1.38	0.0
23b	p-COOH	2.40	1.92	0.48	0.45	0.0	1.85	0.0
24b	p-OMe	1.92	1.27	0.65	-0.27	0.0	1.92	0.0
25b	p-COCH ₃	1.92	1.92	0.0	0.50	0.0	2.00	0.0
26b	p-OH	1.36	1.53	-0.17	-0.37	0.0	0.68	0.0
27b	p-I	1.01	1.60	-0.59	0.18	0.0	2.17	0.0
28b	p-OEt	0.71	1.03	-0.32	-0.24	0.0	2.86	0.0
29b	p-N(Me) ₂	0.58	0.90	-0.32	-0.83	0.0	1.47	0.0
30b	m, p-diMe	1.89	1.99	-0.10	0.24	0.0	0.94	0.0
31b	m, p-diCl	1.96	2.16	-0.20	0.60	0.0	1.46	0.0
32b	m-Br	3.52	3.63	-0.11	0.39	0.0	0.0	1.20
33b	m-Cl	3.40	3.46	-0.06	0.37	0.0	0.0	1.05
34b	m-NO ₂	3.40	3.05	0.35	0.71	0.0	0.0	0.37
35b	m-Me	2.52	2.50	0.02	-0.07	0.0	0.0	0.50
36b	m-OEt	2.40	2.57	-0.17	0.10	0.0	0.0	0.42
37b	m, m'-diMe	2.70	2.44	0.26	-0.14	0.0	0.0	0.50
38b	H	2.40	2.04	0.36	0.0	0.0	0.0	0.0

a) 活性(C)は活性を示す最小濃度¹¹⁾を表わす。また計算値は(7)式による。

$$\begin{aligned} \log\left(\frac{1}{C}\right) &= 0.90\sigma - 0.85L_o - 0.27L_p \\ &\quad + 1.04\pi_m + 2.00 \quad (7) \\ (n=39, r=0.91, s=0.38) \end{aligned}$$

ρ -値が正であることより、電子吸引性の置換基が活性を高めることがわかる。アデニン誘導体の(3)式における考察と同様、この結果はNHCONH鎖のNH水素があるいはC=O炭素が受容体上の電子供与性残基と相互作用していることを示唆する。

図6. ジフェニル尿素誘導体の置換ベンゼン部分と立体パラメーター

負の係数をもった L_o および L_p 項は、 σ -および p -位の置換基の長さは活性を低下させる、すなわちこの位置に長いものがあると受容体との相互作用の邪魔になることを教えている。負の係数の絶対値が L_o の方が大きいということは、この条件が σ -位でよりきびしいことを示しており、活性が $\text{para} > \text{ortho}$ であることを裏付けている。 m -置換基の立体パラメーターは有意でなかったことより、この位置の近傍には立体障害がないことを示している。この位置特異的な立体効果に加えて、 m -誘導体についてのみ疎水性パラメーター π_m が係数正で導入された。このことより位置特異的に疎水結合が関与して活性を高め、立体障害もないことより m -体の活性は高く、先の $\text{meta} > \text{para} > \text{ortho}$ の活性の傾向を説明する。

このジフェニル尿素の例は、このアプローチが定性的に観察される活性の傾向に物理化学的根拠を与えるという点でも有用なことを示している。そもそもこの方法はこのような有用性を原点としており、このような解析結果を指針としてより活性の高い、すなわちより有用性の高い化合物をデザイン合成するための方策として発展して来た面が大きい。

3. サイトカニン・受容体相互作用モデル

アデニン誘導体とジフェニル尿素誘導体のそれぞれ

について最終的に(3)式と(7)式が導かれたわけだが、これらを並べて比較してみる。

$$\begin{aligned} \log\left(\frac{1}{E_{50}}\right) &= -0.32W_{\max}^2 + 3.35W_{\max} - 0.65W_{o,m} \\ &\quad + 2.03\sigma^* - 8.50 \\ \log\left(\frac{1}{C}\right) &= 0.90\sigma - 0.85L_o - 0.27L_p \\ &\quad + 1.04\pi_m + 2.00 \end{aligned}$$

アデニン系列では σ^* が、ジフェニル尿素系列では σ がそれぞれ係数正で導入されており、電子吸引効果が前者では N^6 -アミノ基で、後者では ureido 結合の N^6 -H で、受容体の塩基性部分と恐らく水素結合を介して相互作用しているものと考えられる。一方疎水性効果に関しては、アデニンの N^6 -置換基の π が有意でないのに対して、ジフェニル尿素系列の置換ベンゼン部分には位置特異的に π_m が導入された。このことより受容体表面における N^6 -置換基の相互作用部位と、ジフェニル尿素の置換ベンゼン部分の相互作用部位とは異なると考えられる。置換ベンゼン部分がアデニン環部分に対応すると考えた方がよい。疎水性因子は(7)式において位置特異的に π_m としてのみ導入されており、このことはサイトカニン活性の変化が主として作用点での相互作用の変化のみに支配されていることを示す。もし疎水性が透過過程に関与しているのなら、位置特異的ではなく分子全体の疎水性が導入されるはずである。

基質と受容体との立体相補的な相互作用という観点から立体パラメーターの関与を解釈すると、(3)式では図4に示した $W_{\max}$ の方向に立体障壁があり、(7)式では図6に示される L_o および L_p 方向に立体障壁があると考えられる。これに加えて、(7)式の π_m 項の関与より、図6で斜線をほどこした m -置換基の近傍に疎水性領域があると思われる。以上の考察を総合すると、このアプローチで得られた基質・受容体コンプレックス像は図7のように描かれる。もとより現時点でのこの図は(3)および(7)式より得られた結果を具体化しすぎている。参考図程度にとどまるわけだが、それでもたとえば地図の白紙の部分に相当するところを明瞭に示してくれる。自ずと未だ白紙の部分にサーベーターのために、合成し活性を検討すべき化合物の姿が示唆される。その結果によりこの図は修正されると同時に、本物像に一步近づくことになる。

図7. サイトカニン・受容体相互作用モデル (正六角形はベンゼン環を表わす)

4. おわりに

ここまでお読みいただいた諸賢にはすでにお気付きのように、このアプローチを単離された受容体について、生理活性でなく基質との親和力を指標として行なったなら、図7よりもさらに正確な像が得られるであろう。当面それが困難としても、基質の作用点に関する生化学的あるいは生理学的な知見とが相俟てば、相互作用に関与する物理化学的パラメーターの解釈は一段と深まるであろう。

本稿は構造活性相関の利用の例という意味も含めてやや詳細に書いたので、話をサイトカニン類のみにとどめた。上述したような物理化学的パラメーターのより深い解釈という意味では、アンタゴニスト類¹²⁾¹³⁾の、相互作用はするが引き金は引かない物質としての構造活性相関との比較も、受容体の機能をも含めた receptor map の完成に有用であろう。ホルモンではないが、最近筆者は甘味と苦味を示す一連の呈味性物質の解析を行ない、甘味と苦味を含めた味強度を同一の相関式で表現出来るという結果を得た¹⁴⁾。一方、甘味と苦味に対する感受性は舌の部位により異なるということがよく知られている。さらに甘味受容体と苦味受容体は異なるという見解が一般のようである¹⁵⁾。もし筆者の得た結果も正しいとするなら、これらのことは

どのように説明されるのであろうか。これは構造活性相関と生理学的研究のかかわりあいのひとつの小さな例にすぎないが、このような相互作用を通して問題の理解が一段深まる期待がもてる。

筆者はこの方法論自体の専門家ではない。利用者の立場である。したがって専門家から見れば多々不詳の部分もあることかと思われるが、利用者の立場で、同じような問題をもつ分野の方々の参考に少しでもなれば幸いである。

文 献

- 1) 構造活性相関会編 (1979) 薬物の構造活性相関 (化学の領域 増刊 122号), 南山堂, 東京。
- 2) Hansch, C., Fujita, T. (1964) *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 1616-1626.
- 3) Hansch, C. (1976) *J. Med. Chem.* 19, 1-6.
- 4) Fujita, T. (1972) *Adv. Chem. Ser.* 114, 1-19.
- 5) Iwamura, H., Fujita, T., Koyama, S., Koshimizu, K., Kumazawa, Z. (1980) *Phytochemistry*, in press.
- 6) Taft, R. W., Jr. (1956) *Steric Effects in Organic Chemistry* (Newman, M. S. ed.) 556-675, John Wiley, New York.
- 7) Hancock, C. K., Meyers, E. A., Yager, B. J. (1961) *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 4211-4213.
- 8) Verloop, A., Hoogenstraaten, W., Tipker, J. (1976) *Drug Design* (Ariens, E. J. ed.) 7, 165-206.
- 9) Shantz, E. M., Steward, F. C. (1952) *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 6133-6135.
- 10) Shantz, E. M., Steward, F. C. (1955) *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 6351-6353.
- 11) Bruce, M. I., Zwar, J. A. (1966) *Proc. Roy. Soc. B* 16, 245-265.
- 12) Iwamura, H., Masuda, N., Koshimizu, K., Matsubara, S. (1979) *Phytochemistry*, 18, 217-222.
- 13) Iwamura, H., Murakami, S., Koga, J., Matsubara, S., Koshimizu, K. (1979) *Phytochemistry* 18, 1265-1268.
- 14) Iwamura, H., (1980) *J. Med. Chem.* 23, 308-312.
- 15) Crosby, G. A., DuBois, G. E., Wingard, R. E., Jr. (1979) *Drug Design* (Ariens, E. J. ed.) 8, 215-310.

Abstract

Mode of Interaction between Cytokinins and Their Receptor Molecule.
An Approach by Quantitative Structure-Activity Analysis.

Hajime Iwamura

Department of Food Science and Technology, Kyoto University

Many biologically active substances exert their activity as the result of a specific interaction with a cellular component, the receptor, that triggers off the sequence of biological events leading to the final response. Thus the mode of interaction of a bio-active compound with the receptor would be best understood by analysing its interaction with the isolated receptor molecule.

In case of plant hormones, binding protein(s) can be isolated but can not at present be identified as the real receptor. Indirectly, however, the quantitative structure-activity relationship can be used to probe the binding between a bio-active molecule and its receptor. This methodology assumes that the variation in biological activity of a series of compounds reflects differences in both the permeability of the environment to these compounds and their affinity to the active site. Thus the results of the analysis are thought to reflect the interaction profile in terms of physical and structural parameters if the permeability factor is of little significance or considered separately. In this sense, the methodology has been applied to the analysis of cytokinins, a class of plant hormones which consists of two series of compounds, N⁶-substituted adenines and diphenylureas. The results for adenylate cytokinins indicated an optimum steric condition for activity in terms of the maximum width of the N⁶-substituent. The electron-withdrawing effect is thought to enhance the activity through both series. Position-specific steric and hydrophobic effects of substituents on the benzene ring of the diphenylureas were suggested to participate in the variation of activity. Based on inferences made from the analyses, a hypothetical map for the mode of interaction of these two sets of cytokinins at the site of action has been proposed.