

УДК 544.169

©Коллектив авторов

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОГЕСТИНОВ – ПРЕГНА-D'-ПЕНТАРАНОВ

А.М. Щербаков^{1}, И.С. Левина^{2*}, Л.Е. Куликова², И.В. Федюшкина^{3,4}, В.С. Скворцов³,
А.В. Веселовский³, Ю.В. Кузнецов², И.В. Заварзин²*

¹Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина,
115478, Москва, Каширское ш. 24; тел./факс: +7-499-324-15-10; эл. почта: alex.scherbakov@gmail.com

²Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
119991, Москва, Ленинский просп., 47; тел.: 499-137-73-31; факс: 499-135-53-28; эл. почта: li@ioc.ac.ru

³Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, ул. Погодинская, 10,

⁴Институт физико-химической медицины ФМБА, 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Изучена цитотоксическая активность синтетических прогестинов – полных агонистов рецептора прогестерона (РП) – ряда прегна-D'-пентаранов II-V на РП-позитивных и РП-негативных клетках карциномы молочной железы человека (РМЖ). Обнаружена более высокая активность анализируемых соединений в РП-позитивных клетках MCF-7, чем в негативных клетках MDA-MB-453. Цитотоксических эффектов в клетках нормального эпителия MDCK при обработке исследуемыми соединениями выявлено не было. Молекулярное моделирование изученных стероидов с РП показало, что все прогестины с близкими значениями энергий могут взаимодействовать с лиганд-связывающим (ЛС) доменом рецептора и величины этих энергий превышают значение, оцененное для молекулы прогестерона. Таким образом, изученные прогестины проявляют активность в отношении различных подтипов клеток РМЖ и являются перспективным классом химических соединений в онкологии.

Ключевые слова: пентараны, рецептор прогестерона, цитотоксическая активность, молекулярное моделирование

DOI 10.18097/PBMC20166203290

ВВЕДЕНИЕ

Стероидные гормоны являются одним из основных регуляторов жизнедеятельности животных и человека. Синтетические стероидные соединения, получаемые, в основном, модификациями природного стероидного скелета, проявляют в организме разнообразные физиологические свойства. Такой подход используется для получения большого ряда высокоэффективных соединений, широко используемых в медицине в гормональной контрацепции, заместительной гормональной и противоопухолевой терапии [1]. Общеизвестно, что возможность использования стероидов в медицинской практике в значительной степени зависит от их способности взаимодействовать со своими ядерными рецепторами, в результате чего индуцируются конформационные изменения, которые ведут к взаимодействию стероид-рецепторного комплекса с гормон-чувствительными элементами в промоторах целевых генов и, как следствие, к биологическому ответу в организме [2]. Среди синтетических стероидов важное место занимают прогестины – аналоги природного гормона прогестерона, которые используются в лечении гормонозависимых опухолей. Как показывают многочисленные исследования, в опухоли молочной железы человека прогестины оказывают как позитивные, так и негативные эффекты на развитие заболевания, действуя через разные типы рецепторов,

в частности, через рецепторы прогестерона (РП) и эстрогенов (РЭ). Конечный эффект зависит от структуры и концентрации стероида, класса и типа опухоли, характеризующейся специфическим составом рецепторного аппарата, уровнем коактиваторов и корепрессоров транскрипционной активности, стадией развития опухоли и т.п. [3].

Ранее нами были синтезированы соединения нового класса прогестинов (аналогов прогестерона I) – селективных модуляторов РП, содержащих дополнительные циклоалкановые заместители в 16 α ,17 α -положениях кольца D (так называемые D'-пентараны) [4]. Они являются перспективными для практического применения синтетическими прогестинами, так как обладают высокой прогестагенной активностью и сопоставимым с прогестероном сродством к РП [5]. Важным свойством D'-пентаранов оказалась их способность ингибировать рост некоторых клеток гормонозависимых опухолей [6]. Этот эффект, по-видимому, реализуется при помощи “гормонального” механизма, включающего взаимодействие исследованных соединений с РП. В большинстве случаев такого ингибирования предполагается “гормональный” механизм [7].

Целью данной работы было изучение цитотоксической активности прогестинов – D'-пентаранов II-V (рис. 1) на клеточных линиях карциномы молочной железы человека MCF-7 (РЭ α +) и

Принятые сокращения: РМЖ - рак молочной железы; РЭ - рецептор эстрогенов; РП - рецептор прогестерона; ЛС домен - лиганд-связывающий домен; РСА - рентгеноструктурный анализ.

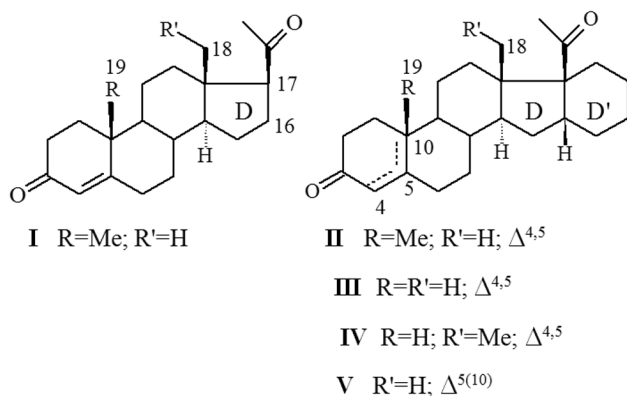


Рисунок 1. Формулы прогестерона и изученных прогестинов.

и MDA-MB-453 (РЭ α -), а также моделирование взаимодействия этих соединений с потенциальными биологическими мишенями – РП и РЭ α .

МЕТОДИКА

Стероиды

Прогестерон **I** производства “FisherBiotech” (США), 16 α ,17 α -Циклогексапрогестерон **II** синтезирован по методике, описанной в [8], 16 α ,17 α -циклогекса-19-норпрогестерон **III**, 18-метил-16 α ,17 α -циклогекса-19-норпрегн-4-ен-3,20-дион **IV** и 16 α ,17 α -циклогекса-прегн-5(10)-ен-3,20-дион **V** синтезированы по методикам [9, 10].

Оценка цитотоксической активности соединений

Клетки рака молочной железы человека (РМЖ) MCF-7 (РП+, РЭ+) и MDA-MB-453 (РП-, РЭ-) были получены из АТСС (США) и до проведения экспериментов хранились в коллекции РОНЦ имени Н.Н. Блохина. В работе также использовали клеточную линию MDCK (Clone 20), которая является общепринятой моделью для анализа молекулярных процессов в неопухолевых эпителиальных клетках [11]. Клетки MDCK любезно предоставлены М.Е. Ломатиной (РОНЦ им. Н.Н. Блохина).

Клетки MCF-7 и MDCK культивировали *in vitro* в стандартной среде DMEM (“Биолот”, Россия), клетки MDA-MB-453 – в среде RPMI (“ПанЭко”, Россия) с добавлением пирувата натрия (0,1 мг/мл, “ChemCruz”, США). Среда содержала 10%-ную эмбриональную сыворотку телят (“HyClone”, США) (для клеток MCF-7 и MDA-MB-453), 7%-ную сыворотку телят (“BioWest”, Франция) (для клеточной линии MDCK) и гентамицин (50 ед./мл.) (“ПанЭко”), инкубацию проводили при 37С, 5%-ном CO₂ и относительной влажности 80-90% (CO₂ инкубатор NU-5840E, “NuAir”, США). При определении количества выживших клеток был использован МТТ тест, основанный на утилизации клетками реагента МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2]-2,5-дифенилтетразол бромид) [12]. Клетки рассевали на 24-луночные плашки (“Corning” #3524, США) в расчёте 10⁴ на одну лунку и через 12 ч добавляли анализируемые соединения; к контрольным клеткам добавляли соответствующее количество растворителя (ДМСО,

этилового спирта). Концентрация соединений варьировалась от 2,5 до 20,0 мкМ, при этом содержание растворителя в среде не превышало 0,2%. Через 72 ч роста с соединениями среду удаляли и добавляли к клеткам МТТ реагент (“AppliChem”, США) на 2 ч. После окончания инкубации клетки лизировали в 100% ДМСО и оптическую плотность полученных растворов анализировали на спектрофотометре MultiScan FC (“ThermoFisher”, США) при 571 нм. Расчёт концентрации соединений, при которой выживает 50% клеток (IC₅₀), производили в программе “GraphPad Prism” (США) методом регрессионного анализа.

Молекулярное моделирование

В работе использовали пространственную структуру ЛС домена РП и РЭ человека, полученную из базы данных пространственных структур макромолекул Protein Data Bank (PDB коды: 1A28 и 1A52, соответственно). Структуры D'-пентаранов были построены при помощи программы SYBYL8.1 [13]. Оптимизацию структур соединений и белка проводили методом минимизации энергии по методу Пауэлла с использованием силового поля Tripos в вакууме [14]. Значения парциальных атомных зарядов рассчитывали методом Гастайгера-Хюккеля.

Моделирование взаимодействия стероидов с участком связывания ЛС домена РП проводили с использованием программы молекулярного докинга DOCK 6.5 [15]. Моделирование комплексов РП и РЭ с их природными лигандами использовали в качестве контроля. По оценочной функции программы Dock проводили поиск предварительных вариантов комплексов (не более 3 вероятных комплексов). Поскольку исследуемые соединения представляют собой аналоги природного гормона прогестерона, можно было ожидать, что их положение в месте связывания близко к положению природного лиганда. Данные рентгеноструктурного анализа (РСА) пентаранов показали полное соответствие стероидного скелета с таковым прогестерона [16]. Дальнейшую оптимизацию виртуальных комплексов осуществляли средствами программы Amber 9.0 [17] (поля сил AMBER99 и GAFF) по описанной ранее методике [18]. Она включала: сольватацию комплекса в водном окружении, заданном в явном виде (модель TIP3P), продуктивную динамику при 300К в течение 10 пс в периодически граничных условиях (NTP ансамбль). Этот вычислительный эксперимент по молекулярной динамике служит как для оптимизации структуры, так и для оценки энергий связывания ЛС домена с лигандами методом ММ-PBSA [17]. Усреднение производили по 10 наблюдениям, сохранённым через равные промежутки времени симуляции. Сольватационную составляющую вычисляли как среднюю величину, рассчитанную методом Пуассона-Больцмана. Отбор конечного варианта производили по минимальному значению, рассчитанному по методу ММ-PBSA, учитывая величины электростатического взаимодействия, изменение величины ван-дер-ваальсовых взаимодействий и сольватационные эффекты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изученные стероиды **II-V** являются полными агонистами РП. Их аффинность к рецептору превышает таковую для прогестерона **I** при отсутствии связывания с эстрогенным (РЭ) рецептором. Их прогестагенная активность *in vivo* (в тесте Клауберга-МакФейла) более чем в 5 раз превышала активность прогестерона **I** [4, 5, 19]. Мы предположили, что эти стероиды могут проявить цитотоксическую активность и провели их изучение *in vitro* на клеточных линиях MCF-7 (РП+, РЭ+) и MDA-MB-453 (РП-, РЭ-) карциномы молочной железы человека с помощью теста МТТ.

Прогестерон **I** практически не влиял на рост клеток MCF-7 и MDA-MB-453: его IC_{50} превышала 20 мкМ в обоих случаях (таблица). Все исследованные соединения, за исключением прогестерона **I**, оказывают действие на рост MCF-7, сопоставимое с действием другого представителя класса прогестинов – медроксипрогестерон ацетата ($IC_{50} \sim 10$ мкМ) [20]. Наибольший цитотоксический эффект выявлен при инкубации клеток MCF-7 с соединениями **IV** и **V**.

Таблица. Значения энергий связывания соединений **I-V** с лиганд-связывающим доменом рецептора прогестерона и их цитотоксической активности на культурах клеток рака молочной железы человека

Соединения	ΔE , ккал/моль	MCF-7 IC_{50} , мкМ	MDA-MB-453 IC_{50} , мкМ
I	-63,1 \pm 2,2	>20	>20
II	-76,6 \pm 3,1	11,4 \pm 0,9	16,5 \pm 0,8
III	-75,7 \pm 1,9	10,5 \pm 0,8	14,9 \pm 0,9
IV	-76,1 \pm 2,7	9,5 \pm 0,8	13,4 \pm 0,9
V	-71,3 \pm 3,6	9,7 \pm 0,9	11,8 \pm 0,8

Несмотря на отсутствие экспрессии РП [21], клетки MDA-MB-453 были чувствительны к действию анализируемых соединений (таблица). Наибольшую активность, как и в случае с клетками MCF-7, также показали соединения **IV** и **V**. Как представлено в таблице, соединения **II-V** более активны в отношении клеток MCF-7, чем в отношении MDA-MB-453. Выраженных цитотоксических эффектов в клетках нормального эпителия MDCK при обработке исследуемыми соединениями в дозах от 2,5 до 20,0 мкМ выявлено не было, что свидетельствует о специфичности действия прогестинов в отношении опухолевых клеток. Полученные нами данные об активности прогестинов в РП-негативных и РП-позитивных клетках РМЖ хорошо согласуются с клиническими наблюдениями. Ранее прогестины активно использовались как препараты второй линии (после тамоксифена) гормонотерапии при метастатической форме гормонозависимого РМЖ [22, 23]. В настоящее время место препаратов этого класса занимают ингибиторы ароматазы, препятствующие ароматизации андрогенов [24]. С другой стороны, получены прямые доказательства эффективности прогестинов при РП-негативной

форме РМЖ [25]. Анализ эффективности терапии производными прогестерона – медроксипрогестерон ацетатом и мегестрол ацетатом – у 17 больных трижды негативным РМЖ (РЭ-, РП-, HER2/neu-) показал, что более чем в 50% случаев наблюдался клинический ответ на проведенную терапию прогестинами [25]. Среди возможных мишеней прогестинов в РП-негативном РМЖ рассматривается и рецептор андрогенов (AR) [26]. Таким образом, с учётом цитотоксического действия на (РП-негативных) клетках MDA-MB-453, можно предположить, что РП является не единственной молекулярной “мишенью” для прогестинов и необходимы дальнейшие исследования для определения сигнальных путей, регулируемых этим классом стероидов в РП-негативном РМЖ. Учитывая относительно невысокую цену производства и умеренные побочные эффекты терапии, исследование новых синтетических прогестинов (пентаранов) является перспективным направлением экспериментальной и клинической онкологии.

Для оценки возможного вклада рецепторов стероидных гормонов в наблюдаемые различия ингибирующего эффекта изученных соединений **II-V** на пролиферацию линий клеток MCF-7 (РП+, РЭ+) и MDA-MB-453 (РП-, РЭ-), было изучено связывание пентаранов с РП и РЭ методом молекулярного докинга в ЛС домены с последующей оценкой энергий методом ММ-РBSA для определения индивидуальных особенностей их взаимодействий. Молекула прогестерона (как и большинство его производных) содержит на обоих концах стероидного скелета полярные группировки, ответственные за проявление прогестагенной активности: Δ^4 -3-кетогруппировку в кольце А и карбонильную группу в 20 положении (20-карбонильную группу) в кольце D. Согласно данным PCA пространственной структуры комплекса прогестерона с ЛС доменом рецептора [27] 3-кетогруппа образует (с участием молекулы воды) две водородные связи с аминокислотными остатками рецепторного белка, причём амидная NH_2 группа бокового радикала Gln725 образует водородную связь с Δ^4 -3-кетогруппой стероида, а Arg766 ориентирует положение глутамина боковой цепи через поляризованные водородные связи. В то же время 20-карбонильная группа не участвует в образовании водородных связей с расположенными в её близости аминокислотными остатками ЛС домена. Все остальные контакты в комплексе являются гидрофобными (рис. 2). В ЛС домене РП, участвующего во взаимодействии с кольцом D молекулы прогестерона, имеется большая полость, позволяющая разместить достаточно объемистые заместители с сохранением высокой связывающей активности [27]. Молекулярный докинг исследуемых пентаранов в РЭ показал, что они не могут поместиться в лиганд-связывающий домен этого рецептора. Несмотря на большой объём пентаранов **II-V** по сравнению с прогестероном, эти лиганды хорошо размещаются в ЛС домене РП, причём в имеющуюся в последнем полость в α -области вблизи кольца D хорошо вписывается дополнительное шестичленное кольцо D', увеличивая

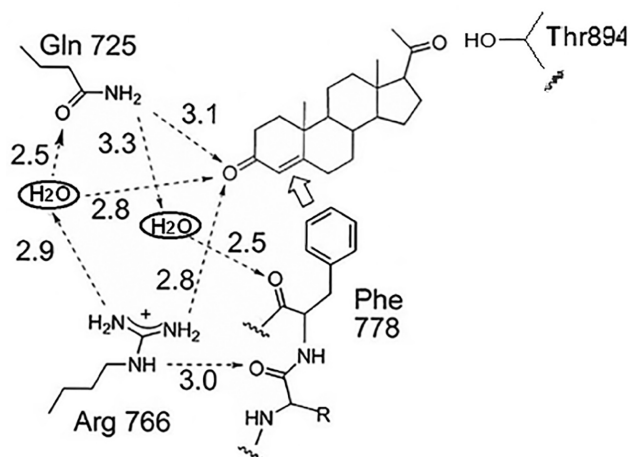


Рисунок 2. Схема образования водородных связей остатков ЛС домена РП с прогестероном в кристаллической структуре 1A28.

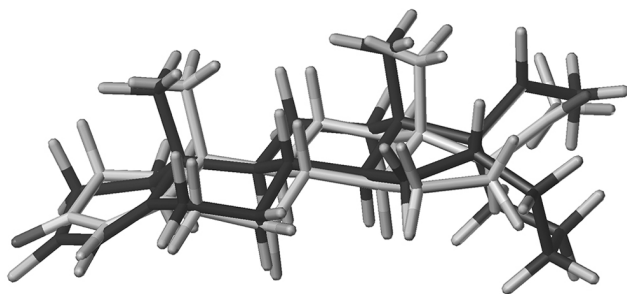


Рисунок 3. Сопоставление положения прогестина II после докинга с положением прогестерона в ЛС домен РП. Структура прогестина показана темно-серым цветом, структура прогестерона - серым.

гидрофобное связывание без искажения общей конформации молекулы лиганда. Все стероиды располагаются сходным образом в ЛС домене РП, и их стероидный скелет перекрывается с молекулой прогестерона (рис. 3) и Δ^4 -3-кетогруппа пентаранов II-V может образовывать водородную связь с Arg766 белка.

Проведенная оценка связывания этих соединений показала, что все они с близкими значениями энергий могут связываться с ЛС доменом РП и величины этих энергий превышают значение, оцененное для молекулы прогестерона (таблица). Можно предположить, что наблюдаемое увеличение энергии связывания пентаранов по сравнению с прогестероном преимущественно связано с увеличением размеров этих соединений. Полученные значения энергий связывания согласуются с данными по цитотоксической активности. Мы изучили также возможность образования водородной связи между 20-карбонильной группой пентаранов и амнокислотным остатком Thr894 белка, что может иметь место при изменении конформации данного остатка, в которой гидроксильная группа аминокислотного остатка будет направлена в сторону 20-кетогруппы стероида. Для этого была проведена модификация структуры белка путём изменения торсионного угла остатка аминокислоты Thr894, аналогично изложенной

в работе [28], и проведена минимизация комплекса РП и соединения II, показавшего наилучшее значение энергии связывания (рис. 4). Из рисунка 4 видно, что в модифицированной конформации остаток Thr894 способен образовывать дополнительную водородную связь с 20-кетогруппой стероида. Отсюда можно предположить, что пентараны II-V могут образовывать вторую водородную связь в комплексе и тем самым быть более активными прогестагенными и цитотоксическими агентами.

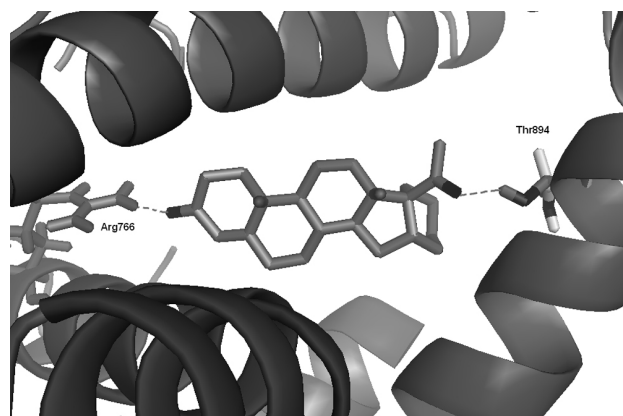


Рисунок 4. Образование дополнительной водородной связи между 20-карбонильной группой прогестина II и Thr894 рецептора прогестерона. Светло-серым цветом показана исходная конформация Thr894 в кристаллической структуре 1A28, темно-серым - его измененная конформация. Атомы кислорода показаны черным цветом. Водородные связи обозначены штриховыми линиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтетические прогестины II-V оказывают значительное цитотоксическое воздействие на РП-негативные и РП-позитивные клетки РМЖ. При этом обнаружена более высокая активность анализируемых соединений в РП-позитивных клетках MCF-7, чем в клетках MDA-MB-453, в которых РП не экспрессируется. Прогестины IV и V имеют IC_{50} около 10 мкМ и выбраны нами в качестве соединений-лидеров. Дальнейший анализ показал, что эти соединения не помещаются в полость лиганд-связывающего домена РЭ. Все исследованные прогестины с близкими значениями энергий могут связываться с ЛС доменом РП и величины этих энергий превышают значение, оцененное для молекулы прогестерона. В целом, можно заключить, что прогестины проявляют активность в отношении различных подтипов клеток РМЖ и являются перспективным классом химических соединений в онкологии.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2010 г.г. и гранта РФФИ № 15-04-02172.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zeelen F.J. (1990) Medicinal chemistry of steroids. Elsevier. Amsterdam-Oxford-New York-Tokyo.
2. Gustafsson J.A., Laudet V. (2004) Nat. Rev. Drug Discov., **3**, 950-964.
3. Щелкунова Т.А., Морозов И.А. (2016) Молек. биология, **50**(1), 10-26.
4. Камерницкий А.В., Левина И.С. (2005) Биоорган. химия, **31**(2), 115-129.
5. Камерницкий А.В., Левина И.С. (2005) Биоорган. химия, **31**(3), 227-238.
6. Шимановский Н.Л., Семейкин А.В., Федотчева Т.А., Левина И.С., Камерницкий А.В., Федосов А.В. (2002) Бюлл. эксп. биол. мед., **134**(10), 447-450.
7. Семейкин А.В., Федотчева Т.А., Левина И.С., Куликова Л.Е., Заварзин И.В., Тихонов Д.А., Карева Е.Н., Шимановский Н.Л. (2014) Хим.-фарм. ж., **48**, 9-13.
8. Левина И.С., Камерницкий А.В., Куликова Л.Е. (1990) Изв. АН СССР. Сер. хим., №7, 1636-1638.
9. DD 254142; C.A. 1988, 109, 38057f.
10. DD 254143; C.A. 1988, 109, 73751z.
11. Liu P., Yang J., Pei J., Pei D., Wilson M.J. (2010) J. Cell Physiol., **225**(3), 810-821.
12. Merlin J.L., Azzi S., Lignon D. et al. (1992) Eur. J. Cancer, **28A**, 1452-1458.
13. SYBYL8.1, Tripos, St. Louis, MO, USA.
14. Powell M.J.D. (1977) Math. Prog., **12**, 241-254.
15. Kuntz I.D., Blaney J.M., Oatley S.J., Langridge R., Ferrin T.E. (1982) J. Mol. Biol., **161**, 269-288.
16. Цейкинский В.М., Рыбаков В.Б., Симонов В.И., Камерницкий А.В., Куликова Л.Е., Левина И.С. (1980) Биоорг. химия, **6**(2), 259-266.
17. Kollman P.A., Massova I., Reyes C., Kuhn B., Huo S., Chong L., Lee M., Lee T., Duan Y., Wang W. et al. (2000) Acc. Chem. Res., **33**, 889-897.
18. Федюшкина И.В., Скворцов В.С., Левина И.С. (2013) Биомед. химия, **59**, 622-635.
19. Камерницкий А.В., Левина И.С., Корхов В.В. (1990) А.с. 1251510 СССР // Б. И., № 23.
20. Sugiyama K., Shimizu M., Akiyama T., Ishida H., Okabe M., Tamaoki T., Akinaga S. (1998) Br. J. Cancer, **77**(11), 1737-1743.
21. Vranic S., Gatalica Z., Wang Z.Y. (2011) Oncol Lett., **2**(6), 1131-1137.
22. Garcia-Giralt E., Ayme Y., Carton M., Daban A., Delozier T., Fargeot P., Fumoleau P., Gorins A., Guerin D., Guerin R. et al. (1992) Breast Cancer Res. Treat., **24**(2), 139-145.
23. Parazzini F., Colli E., Scatigna M., Tozzi L. (1993) Oncology, **50**, 483-489.
24. Rose C. (2003) Am. J. Clin. Oncol., **26**(4), S9-S16.
25. Xiangying M., Shikai W., Zefei J., Bing S., Yan M., Xin Z., Lijuan D., Yue W., Tao W., Shaohua Z., Santai S. (2013) Swiss Med. Wkly., **28**, 143:w13765.
26. Moore N., Buchanan G., Harris J.M., Selth L.A., Bianco-Miotto T., Hanson A.R., Birrell S.N., Butler L.M., Hickey T.E., Tilley W.D. (2012) Endocr. Relat. Cancer, **19**(4), 599-613.
27. Williams Sh.P., Sigler B. (1998) Nature, **393**, 392-396.
28. Mordasini T., Curioni A., Bursi R., Andreoni W. (2003) ChemBioChem, **4**, 155-161.

Поступила: 27. 12. 2015.
Принята к печати: 14. 04. 2016.

CYTOTOXIC ACTIVITY AND MOLECULAR MODELING OF PROGESTINS - PREGNA-D'-PENTARANS

A.M. Scherbakov¹, I.S. Levina², L.E. Kulikova², I.V. Fedyushkina^{3,4}, V.S. Skvortsov³,
A.V. Veselovsky³, Y.V. Kuznetsov², I.V. Zavarzin²

¹Blokhin Cancer Research Centre,

24 Kashirskoe sh., Moscow, 115478 Russia; tel./fax: +7-499-324-15-10; e-mail: alex.scherbakov@gmail.com

²Zelinsky Institute of Organic Chemistry Russian Academy of Sciences,

47 Leninsky Prospect, Moscow, 119991 Russia; tel.: 499-137-73-31; fax: 499-135-53-28; e-mail: li@ioc.ac.ru

³Institute of Biomedical Chemistry, 10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia

⁴SRI of Physical-Chemical Medicine Federal Medical & Biological Agency,
1a Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435 Russia

The cytotoxic activity of synthetic progestins (pregna-D'-pentaranes) **II-V** full agonists of the progesterone receptor (PR) for PR-positive and PR-negative cells of human breast carcinoma was studied. These compounds were more active in the PR-positive MCF-7 cells than in the PR-negative MDA-MB-453 cells. Cytotoxic effects of tested compounds against normal epithelial MDCK cells were not found. Molecular modeling of studied steroids with PR showed that all progestins with close energy values can bind to the ligand binding domain (LBD) of PR and the magnitude of the energy exceeds the value estimated for the progesterone molecule. Thus, the studied progestins are active against different molecular subtypes of breast cancer and represent a promising class of chemical compounds for oncology.

Key words: pentaranes, progesterone receptor, cytotoxic activity, molecular modeling