

KU Leuven
Group Biomedical Sciences
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Department Pharmaceutical and Pharmacological Sciences
Laboratory of Medicinal Chemistry
Rega Institute for Medical Research



MOLECULAR MODELING TOOLS TO IMPROVE AND EXPAND COMPUTATIONAL RESEARCH ON SYNTHETIC NUCLEIC ACIDS

Jérôme RIHON

Promotor	Eveline Lescrinier
Co-Promotor	Vitor Bernardes Pinheiro
Co-Promotor	Matheus Froeyen
Chair	Jef Rozenski
Jury member	Kalyan Das
Jury member	Joost Schymkowitz

Dissertation presented in partial
fulfilment of the requirements
for the degree of Doctor in
Pharmaceutical Sciences

September 2024

KU Leuven
Groep Biomedische Wetenschappen
Faculteit Farmaceutische Wetenschappen
Departement Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen
Laboratorium van Medicinale Chemie
Rega Instituut voor Medisch Onderzoek



MOLECULAIRE MODELING TOOLS TER BEVORDERING EN UITBREIDING VAN COMPUTATIONEEL ONDERZOEK OP SYNTHETISCHE NUCLEÏNEZUREN

Jérôme RIHON

Promotor	Eveline Lesclinier
Co-Promotor	Vitor Bernardes Pinheiro
Co-Promotor	Matheus Froeyen
Chair	Jef Rozenski
Jury member	Kalyan Das
Jury member	Joost Schymkowitz

Proefschrift voorgedragen
tot het behalen van de
graad van Doctor in de
Farmaceutische Wetenschappen

September 2024

ACKNOWLEDGEMENTS

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequale doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut postea variari voluptas distinguere possit, augeri amplificarique non possit. At etiam Athenis, ut e patre audiebam facete et urbane Stoicos irridente, statua est in quo a nobis philosophia defensa et collaudata est, cum id, quod maxime placeat, facere possimus, omnis voluptas assumenda est, omnis dolor repellendus. Temporibus autem quibusdam et.

ABSTRACT

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequale doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut postea variari voluptas distinguere possit, augeri amplificarique non possit. At etiam Athenis, ut e patre audiebam facete et urbane Stoicos irridente, statua est in quo a nobis philosophia defensa et collaudata est, cum id, quod maxime placeat, facere possimus, omnis voluptas assumenda est, omnis dolor repellendus. Temporibus autem quibusdam et.

SAMENVATTING

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequale doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut postea variari voluptas distinguere possit, augeri amplificarique non possit. At etiam Athenis, ut e patre audiebam facete et urbane Stoicos irridente, statua est in quo a nobis philosophia defensa et collaudata est, cum id, quod maxime placeat, facere possimus, omnis voluptas assumenda est, omnis dolor repellendus. Temporibus autem quibusdam et.

GLOSSARY

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequale doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut postea variari voluptas distinguere possit, augeri amplificarique non possit. At etiam Athenis, ut e patre audiebam facete et urbane Stoicos irridente, statua est in quo a nobis philosophia defensa et collaudata est, cum id, quod maxime placeat, facere possimus, omnis voluptas assumenda est, omnis dolor repellendus. Temporibus autem quibusdam et.

CONTENTS

ACKNOWLEDGEMENTS	V
ABSTRACT	VI
SAMENVATTING	VII
GLOSSARY	VIII
1. General introduction	1
1.1. Introduction	1
1.1.1. Welcome to the thesis	1
1.2. Methods	1
1.3. Result & Discussion	1
1.4. Conclusion	1
2. Structural insights into the Morpholino Nucleic Acid/RNA duplex using the new XNA builder Ducque in a molecular modeling pipeline.	2
2.1. Introduction	2
2.1.1. Welcome to the thesis	2
2.2. Methods	2
2.3. Result & Discussion	2
2.4. Conclusion	2
3. The <i>pucke.rs</i> toolkit to calculation puckers values of biomolecular monomers.	3
3.1. Introduction	3
3.1.1. Welcome to the thesis	3
3.1.2. Let's talk about something relevant again	3
3.2. Methods	4
3.3. Result & Discussion	4
3.4. Conclusion	5
4. Curvature Torsion on Synthetic Nucleic Acids	6
4.1. Introduction	6
4.1.1. Welcome to the thesis	6
4.2. Methods	6
4.3. Result & Discussion	6
4.4. Conclusion	6
5. Structure prediction of the HNA aptamer	7
5.1. Introduction	7
5.1.1. Welcome to the thesis	7
5.2. Methods	7
5.3. Result & Discussion	7
5.4. Conclusion	7
6. Concluding remarks and future perspective	8
6.1. Concluding remarks	8
6.2. Future perspectives	8

GENERAL INTRODUCTION

1

1.1. Introduction

1.1.1. Welcome to the thesis

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut. [I did a thing here !](#)

› An addition to the text not worth header 3

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut. [I did a thing here !](#)

1.2. Methods

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

1.3. Result & Discussion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

1.4. Conclusion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

STRUCTURAL INSIGHTS INTO THE MORPHOLINO NUCLEIC ACID/RNA DUPLEX USING THE NEW XNA BUILDER DUCQUE IN A MOLECULAR MODELING PIPELINE.

2

Adapted from the following manuscript :

Rihon J., Mattelaer C.-A., Montalvão R.W., Froeyen M., Pinheiro V.B., Lescrinier E. “*Structural insights into the Morpholino Nucleic Acid/RNA duplex using the new XNA builder Ducque in a molecular modeling pipeline.*” Nucleic Acid Research (NAR). doi: xxx/xxxxxx

2.1. Introduction

2.1.1. Welcome to the thesis

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut. I did a thing here !

› An addition to the text not worth header 3

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut. I did a thing here !

2.2. Methods

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

2.3. Result & Discussion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

2.4. Conclusion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

THE *PUCKE.RS* TOOLKIT TO CALCULATION PUCKERS VALUES OF BIOMOLECULAR MONOMERS.

3

Adapted from the following manuscript :

Rihon J., Reynders S., Pinheiro V.B., Lescrinier E. “*The pucker.rs toolkit to facilitate sampling the conformational space of biomolecular monomers.*” Journal of Cheminformatics (JCIM). doi: xxx/xxxxxx

3.1. Introduction

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

3.1.1. Welcome to the thesis

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut postea variari voluptas distinguere possit, augeri amplificarique non possit. At etiam Athenis, ut e patre audiebam facete et urbane Stoicos irridente, statua est in quo a nobis philosophia defensa et collaudata est, cum id, quod maxime placeat, facere possimus, omnis voluptas assumenda est, omnis dolor repellendus. Temporibus autem quibusdam et.

› Intermezzo to add something

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

3.1.2. Let's talk about something relevant again

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut postea variari voluptas distinguere possit, augeri amplificarique non possit. At etiam Athenis, ut e patre audiebam facete et urbane Stoicos irridente, statua est in quo a nobis philosophia defensa et collaudata est, cum id, quod maxime placeat, facere possimus, omnis voluptas assumenda est, omnis dolor repellendus. Temporibus autem quibusdam et aut officiis debitis aut rerum necessitatibus saepe eveniet, ut et voluptates repudiandae sint et molestiae non recusandae. Itaque earum rerum defuturum, quas natura non depravata desiderat. Et quem ad me accedis, saluto: 'chaere,' inquam, 'Tite!' lictores, turma omnis chorusque: 'chaere, Tite!' hinc hostis mi Albucius, hinc inimicus. Sed iure Mucius. Ego autem mirari satis non queo unde hoc sit tam insolens domesticarum rerum fastidium. Non est omnino hic docendi locus; sed ita prorsus existimo, neque eum Torquatum, qui hoc primus cognomen invenerit, aut torquem illum hosti detraxisse, ut aliquam ex eo est consecutus? – Laudem et caritatem, quae sunt vitae sine metu degendae praesidia firmissima. – Filium morte multavit. – Si sine causa, nollem me ab eo delectari, quod ista Platonis, Aristoteli, Theophrasti orationis ornamenta neglexerit. Nam illud quidem physici, credere aliquid esse minimum, quod profecto numquam putavisset, si a Polyaeno, familiari suo, geometrica discere maluisset quam illum etiam ipsum dedocere. Sol Democrito magnus videtur, quippe homini erudito in geometriaque perfecto, huic pedalis fortasse; tantum enim esse omnino in nostris poetis aut inertissimae segnitiae est aut fastidii delicatissimi. Mihi quidem videtur, inermis ac nudus est. Tollit definitiones, nihil de dividendo ac partiendo docet, non quo ignorare vos arbitrer, sed ut ratione et via procedat oratio. Quaerimus igitur, quid sit extremum

et ultimum bonorum, quod omnium philosophorum sententia tale debet esse, ut eius magnitudinem celeritas, diuturnitatem allevatio consoletur. Ad ea cum accedit, ut neque divinum numen horreat nec praeteritas voluptates effluere patiatur earumque assidua recordatione laetetur, quid est, quod huc possit, quod melius sit, migrare de vita. His rebus instructus semper est in voluptate esse aut in armatum hostem impetum fecisse.

3.2. Methods

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequale doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut postea variari voluptas distinguere possit, augeri amplificarique non possit. At etiam Athenis, ut e patre audiebam facete et urbane Stoicos irridente, statua est in quo a nobis philosophia defensa et collaudata est, cum id, quod maxime placeat, facere possimus, omnis voluptas assumenda est, omnis dolor repellendus. Temporibus autem quibusdam et aut officiis debitis aut rerum necessitatibus saepe eveniet, ut et voluptates repudiandae sint et molestiae non recusandae. Itaque earum rerum defuturum, quas natura non depravata desiderat. Et quem ad me accedis, saluto: 'chaere,' inquam, 'Tite!' lictores, turma omnis chorusque: 'chaere, Tite!' hinc hostis mi Albucius, hinc inimicus. Sed iure Mucius. Ego autem mirari satis non queo unde hoc sit tam insolens domesticarum rerum fastidium. Non est omnino hic docendi locus; sed ita prorsus existimo, neque eum Torquatum, qui hoc primus cognomen invenerit, aut torquem illum hosti detraxisse, ut aliquam ex eo est consecutus? – Laudem et caritatem, quae sunt vitae sine metu degendae praesidia firmissima. – Filium morte multavit. – Si sine causa, nollem me ab eo delectari, quod ista Platonis, Aristoteli, Theophrasti orationis ornamenta neglexerit. Nam illud quidem physici, credere aliquid esse minimum, quod profecto numquam putavisset, si a Polyaeno, familiari suo, geometrica discere maluisset quam illum etiam ipsum dedocere. Sol Democrito magnus videtur, quippe homini erudito in geometriaque perfecto, huic pedalis fortasse; tantum enim esse omnino in nostris poetis aut inertissimae segnitiae est aut fastidii delicatissimi. Mihi quidem videtur, inermis ac nudus est. Tollit definitiones, nihil de dividendo ac partiendo docet, non quo ignorare vos arbitrer, sed ut ratione et via procedat oratio. Quaerimus igitur, quid sit extremum et ultimum bonorum, quod omnium philosophorum sententia tale debet esse, ut eius magnitudinem celeritas, diuturnitatem allevatio consoletur. Ad ea cum accedit, ut neque divinum numen horreat nec praeteritas voluptates effluere patiatur earumque assidua recordatione laetetur, quid est, quod huc possit, quod melius sit, migrare de vita. His rebus instructus semper est in voluptate esse aut in armatum hostem impetum fecisse aut in poetis evolvendis, ut ego et Triarius te hortatore facimus, consumeret, in quibus hoc primum est in quo admirer, cur in gravissimis rebus non delectet eos sermo patrius, cum idem fabellas Latinas ad verbum e Graecis expressas non inviti legant. Quis enim tam inimicus paene nomini Romano est, qui Ennii Medeam aut Antiopam Pacuvii spernat aut reiciat, quod se isdem Euripidis fabulis delectari dicat, Latinas litteras oderit? Synephebos ego, inquit, potius Caecilii aut Andriam Terentii quam utramque Menandri legam? A quibus tantum dissentio, ut, cum Sophocles vel optime scripserit Electram, tamen male conversam Atilii mihi legendam putem, de quo Lucilius: 'ferreum scriptorem', verum, opinor, scriptorem tamen, ut legendus sit. Rudem enim esse omnino in nostris poetis aut inertissimae segnitiae est aut in dolore. Omnis autem privatione doloris putat Epicurus.

3.3. Result & Discussion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequale doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut postea variari voluptas distinguere possit, augeri amplificarique non possit. At etiam Athenis, ut e patre audiebam facete et urbane Stoicos irridente, statua est in quo a nobis philosophia defensa et collaudata est, cum id, quod maxime placeat, facere possimus, omnis voluptas assumenda est, omnis dolor repellendus. Temporibus autem quibusdam et aut officiis debitis aut rerum necessitatibus saepe eveniet, ut et voluptates repudiandae sint et molestiae non recusandae. Itaque earum rerum defuturum, quas natura non depravata desiderat. Et quem ad me accedis, saluto: 'chaere,' inquam, 'Tite!' lictores, turma omnis chorusque: 'chaere, Tite!' hinc hostis mi Albucius, hinc inimicus. Sed iure Mucius. Ego autem mirari satis

non queo unde hoc sit tam insolens domesticarum rerum fastidium. Non est omnino hic docendi locus; sed ita prorsus existimo, neque eum Torquatum, qui hoc primus cognomen invenerit, aut torquem illum hosti detraxisse, ut aliquam ex eo est consecutus? – Laudem et caritatem, quae sunt vitae sine metu degendae praesidia firmissima. – Filium morte multavit. – Si sine causa, nollem me ab eo delectari, quod ista Platonis, Aristoteli, Theophrasti orationis ornamenta neglexerit. Nam illud quidem physici, credere aliquid esse minimum, quod profecto numquam putavisset, si a Polyaeno, familiari suo, geometrica discere maluisset quam illum etiam ipsum dedocere. Sol Democrito magnus videtur, quippe homini erudito in geometriaque perfecto, huic pedalis fortasse; tantum enim esse omnino in nostris poetis aut inertissimae segnitiae est aut fastidii delicatissimi. Mihi quidem videtur, inermis ac nudus est. Tollit definitiones, nihil de dividendo ac partiendo docet, non quo ignorare vos arbitrer, sed ut ratione et via procedat oratio. Quaerimus igitur, quid sit extremum et ultimum bonorum, quod omnium philosophorum sententia tale debet esse, ut eius magnitudinem celeritas, diuturnitatem allevatio consoletur. Ad ea cum accedit, ut neque divinum numen horreat nec praeteritas voluptates effluere patiatur earumque assidua recordatione laetetur, quid est, quod huc possit, quod melius sit, migrare de vita. His rebus instructus semper est in voluptate esse aut in armatum hostem impetum fecisse aut in poetis evolvendis, ut ego et Triarius te hortatore facimus, consumeret, in quibus hoc primum est in quo admirer, cur in gravissimis rebus non delectet eos sermo patrius, cum.

3.4. Conclusion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut postea variari voluptas distinguere possit, augeri amplificarique non possit. At etiam Athenis, ut e patre audiebam facete et urbane Stoicos irridente, statua est in quo a nobis philosophia defensa et collaudata est, cum id, quod maxime placeat, facere possimus, omnis voluptas assumenda est, omnis dolor repellendus. Temporibus autem quibusdam et aut officiis debitis aut rerum necessitatibus saepe eveniet, ut et voluptates repudiandae sint et molestiae non recusandae. Itaque earum rerum defuturum, quas natura non depravata desiderat. Et quem ad me accedis, saluto: 'chaere,' inquam, 'Tite!' lictores, turma omnis chorusque: 'chaere, Tite!' hinc hostis mi Albucius, hinc inimicus. Sed iure Mucius. Ego autem mirari satis non queo unde hoc sit tam insolens domesticarum rerum fastidium. Non est omnino hic docendi locus; sed ita prorsus existimo, neque eum Torquatum, qui hoc primus cognomen invenerit, aut torquem illum hosti detraxisse, ut aliquam ex eo est consecutus? – Laudem et caritatem, quae sunt vitae sine metu degendae praesidia firmissima. – Filium morte multavit. – Si sine causa, nollem me ab eo delectari, quod ista Platonis, Aristoteli, Theophrasti orationis ornamenta neglexerit. Nam illud quidem physici, credere aliquid esse minimum, quod profecto numquam putavisset, si a Polyaeno, familiari suo, geometrica discere maluisset quam illum etiam ipsum dedocere. Sol Democrito magnus videtur, quippe homini erudito in geometriaque perfecto, huic pedalis fortasse; tantum enim esse omnino in nostris poetis aut inertissimae segnitiae est aut fastidii delicatissimi. Mihi quidem videtur, inermis ac nudus est. Tollit definitiones, nihil de dividendo ac partiendo docet, non quo ignorare vos arbitrer, sed ut.

CURVATURE TORSION ON SYNTHETIC NUCLEIC ACIDS

4

4.1. Introduction

4.1.1. Welcome to the thesis

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut. [I did a thing here !](#)

› An addition to the text not worth header 3

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut. [I did a thing here !](#)

4.2. Methods

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

4.3. Result & Discussion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

4.4. Conclusion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

STRUCTURE PREDICTION OF THE HNA APTAMER

5

5.1. Introduction

5.1.1. Welcome to the thesis

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut. [I did a thing here !](#)

› An addition to the text not worth header 3

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut. [I did a thing here !](#)

5.2. Methods

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

5.3. Result & Discussion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

5.4. Conclusion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequae doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

CONCLUDING REMARKS AND FUTURE PERSPECTIVE

6

6.1. Concluding remarks

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequi doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

› An addition to the text not worth header 3

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequi doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

6.2. Future perspectives

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequi doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.

› An addition to the text not worth header 3

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem. Ut enim aequi doleamus animo, cum corpore dolemus, fieri tamen permagna accessio potest, si aliquod aeternum et infinitum impendere malum nobis opinemur. Quod idem licet transferre in voluptatem, ut.