

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
3.2. Methods	3
3.3. Result & Discussion	3
3.4. Conclusion	3
4. Curvature Torsion on Synthetic Nucleic Acids	4
4.1. Introduction	4
4.1.1. Welcome to the thesis	4
4.2. Methods	4
4.3. Result & Discussion	4
4.4. Conclusion	4
5. Structure prediction of the HNA aptamer	5
5.1. Introduction	5
5.1.1. Welcome to the thesis	5
5.2. Methods	5
5.3. Result & Discussion	5
5.4. Conclusion	5
6. Concluding remarks and future perspective	6
6.1. Concluding remarks	6
6.2. Future perspectives	6

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

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

3.1. Introduction

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 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. *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 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. *I did a thing here !*

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 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.

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 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.

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 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.

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 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. 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 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. 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 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.

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 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.

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 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.

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 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. [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 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. [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 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.

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 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.

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 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.

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.

