



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Illuminating N-acylethanolamine biosynthesis with new chemical tools

Mock, E.D.

Citation

Mock, E. D. (2019, November 6). *Illuminating N-acylethanolamine biosynthesis with new chemical tools*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/80154>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/80154>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

List of publications

Incorporation of non-natural amino acids improves cell permeability and potency of specific inhibitors of proteasome trypsin-like sites

P. P. Geurink, W. A. van der Linden, A. C. Mirabella, N. Gallastegui, G. de Bruin, A. E. M. Blom, M. J. Voges, E. D. Mock, B. I. Florea, G. A. van der Marel, C. Driessen, M. van der Stelt, M. Groll, H. S. Overkleeft, A. F. Kisselev. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 1262-1275

Design of a highly selective quenched activity-based probe and its application in dual color imaging studies of cathepsin S activity localization

K. Oresic Bender, L. Ofori, W. A. van der Linden, E. D. Mock, G. K. Datta, S. Chowdhury, H. Li, E. Segal, M. S. Lopez, J. A. Ellman, C. G. Figdor, M. Bogyo, M. Verdoes. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 4771-4777

ortho-Carborane-modified N-substituted deoxynojirimycins

S. Hoogendoorn*, E. D. Mock*, A. Strijland, W. E. Donker-Koopman, H. van den Elst, R. van den Berg, J. Aerts, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 4437-4446

Enantioselective synthesis of adamantylalanine and carboranylalanine and their incorporation into the proteasome inhibitor bortezomib

G. de Bruin*, E. D. Mock*, S. Hoogendoorn, A. van den Nieuwendijk, J. Mazurek, G. A. van der Marel, B. I. Florea, H. S. Overkleeft. *Chemical Communications* **2016**, *52*, 4064-4067

Cannabinoid CB₂ receptor ligand profiling reveals biased signalling and off-target activity

M. Soethoudt, U. Grether, J. Fingerle, T. W. Grim, F. Fezza, L. de Petrocellis, C. Ullmer, B. Rothenhausler, C. Perret, N. van Gils, D. Finlay, C. MacDonald, A. Chicca, M. D. Gens, J. Stuart, H. de Vries, N. Mastrangelo, L. Z. Xia, G. Alachouzos, M. P. Baggelaar, A. Martella, E. D. Mock, H. Deng, L. H. Heitman, M. Connor, V. Di Marzo, J. Gertsch, A. H. Lichtman, M. Maccarrone, P. Pacher, M. Glass, M. van der Stelt. *Nature Communications* **2017**, *8*

Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474

A. C. M. van Esbroeck, A. P. A. Janssen, A. B. Cognetta, D. Ogasawara, G. Shpak, M. van der Kroeg, V. Kantae, M. P. Baggelaar, F. M. S. de Vrij, H. Deng, M. Allara, F. Fezza, Z. Lin, T. van der Wel, M. Soethoudt, E. D. Mock, H. den Dulk, I. L. Baak, B. I. Florea, G. Hendriks, L. de Petrocellis, H. S. Overkleeft, T. Hankemeier, C. I. De Zeeuw, V. Di Marzo, M. Maccarrone, B. F. Cravatt, S. A. Kushner, M. van der Stelt. *Science* **2017**, *356*, 1084-1087

Activity-based protein profiling identifies α -ketoamides as inhibitors for phospholipase A₂ group XVI. J. Zhou, E. D. Mock, A. Martella, V. Kantae, X. Y. Di, L. Burggraaff, M. P. Baggelaar, K. Al-Ayed, A. Bakker, B. I. Florea, S. H. Grimm, H. den Dulk, C. T. Li, L. Mulder, H. S. Overkleeft, T. Hankemeier, G. J. P. van Westen, M. van der Stelt. *ACS Chemical Biology* **2019**, *14*, 164-169

Discovery of an *in vivo* active NAPE-PLD inhibitor that reduces brain anandamide levels and pain behavior

E. D. Mock, M. Mustafa, R. Cinar, V. Kantae, X. Di, Z. V. Varga, J. Paloczi, G. Donvito, A. C. M. van Esbroeck, A. M. F. van der Gracht, I. Kotsogianni, J. K. Park, A. Martella, T. van der Wel, M. Soethoudt, M. Jiang, T. J. Wendel, A. P. A. Janssen, A. T. Bakker, B. I. Florea, J. Wat, H. van den Hurk, M. Wittwer, U. Grether, M. W. Buczynski, C. A. A. van Boeckel, T. Hankemeier, P. Pacher, A. H. Lichtman & M. van der Stelt. *Manuscript submitted*

Discovery and optimization of PLAAT2 α -ketoamide inhibitors that reduce N-acylethanolamine production (*working title*)

J. Zhou*, E. D. Mock*, K. Al Ayed, V. Kantae, X. Di, L. Burggraaff, F. Stevens, A. Martella, F. Mohr, M. Jiang, T. van der Wel, T. Wendel, T. Ofman, Y. Tran, N. de Koster, G. van Westen, T. Hankemeier & M. van der Stelt. *Manuscript in preparation*

Optimization of pyrimidine-4-carboxamide NAPE-PLD inhibitors affords LEI-401 (*working title*)

E. D. Mock, I. Kotsogianni, J. Vooijs, C. Fonseca, C. A. A. van Boeckel, M. van der Stelt. *Manuscript in preparation*

** These authors contributed equally*

Patent

Inhibitors of N-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D (NAPE-PLD)

E. D. Mock, A. I. Kotsogianni Teftoglou, C. A. A. van Boeckel, M. van der Stelt.
PCT/EP2019/064213. Filing date: May 31, **2019**.

Curriculum vitae

Elliot David Mock was born on May 27th 1989 in Amsterdam, the Netherlands. He obtained his high school diploma (VWO-gymnasium) at the Keizer Karel College in Amstelveen in 2007. In the same year, he began his studies for a bachelor's degree in Molecular Science and Technology at Leiden University and Delft University of Technology, which he completed in 2011. In the same year, he started his studies for a master's degree in Chemistry with a specialization in 'Design and Synthesis' which he completed in 2014 *cum laude*.

As part of his master's program, he performed a research internship in the Bio-organic Synthesis group at Leiden University under the supervision of prof. dr. H. S. Overkleeft and prof. dr. G. van der Marel. The research involved synthesis and biological evaluation of glucosylcerebrosidase (GBA1) and proteasome inhibitors that incorporate *ortho*-carborane bioisosteres. A second internship was performed at Stanford University, USA under the supervision of prof. dr. M. Bogyo. Here, near-infrared quenched activity-based probes for cathepsin proteases were developed as non-invasive cancer diagnostics.

He started his doctoral studies in April 2014 in the Bio-organic Synthesis group at Leiden University. After a year he continued this research in the new Molecular Physiology group at Leiden University under the supervision of prof. dr. M. van der Stelt and prof. dr. C. A. A. van Boeckel.

The work described in this thesis was orally presented at the 28th International Cannabinoid Research Society conference (NL, 2018), CHAINS (NL, 2018) and the Oncode Masterclass Day (NL, 2019). Posters were presented at CHAINS (NL, 2014-2017), the Activity-Based Protein Profiling meeting (UK, 2015 and NL, 2017), the EMBO conference (DE, 2018) and the FIGON Dutch Medicine Days (NL, 2019).

Nawoord

Na welgeteld een decennium (afgerond) is het tijd om afscheid te nemen van de Universiteit Leiden. Maar niet voordat ik alle mensen heb bedankt die aan dit proefschrift hebben bijgedragen.

Allereerst wil ik graag mijn beide promotores bedanken, Mario van der Stelt en Stan van Boeckel. Mario en Stan, ik heb erg veel opgestoken van jullie kennis van de medicinale chemie en de ontwikkeling van kandidaat-geneesmiddelen. Mario, ik heb het bovendien altijd bijzonder gewaardeerd dat jij mij ruimte gaf om eigen onderzoeksideeën na te jagen.

Een PhD-kandidaat dient nooit te onderschatten hoeveel werk er meer kan worden verricht met een extra paar handen. Anouk, Rob, Ioli, Karol, Bert en Wouter, heel hartelijk bedankt voor de fijne samenwerking. Zonder jullie bijdrage was dit boekje substantieel dunner geweest! Ook de studenten van de MDD-practica ben ik erkentelijk voor hun inbreng, dat zelfs tot een mooie publicatie heeft geleid.

De collega's van Molphys (heden en verleden) ben ik dankbaar voor de zeer aangename werksfeer, samenwerkingen en borrels. Met plezier kijk ik terug op onze discussies waarbij we elkaars werk stevig, maar ook eerlijk bekritiseerden, wat het altijd beter maakte. Ook de (ex)-Biosyn-collega's wil ik hier bedanken voor gezelligheid in en buiten het lab. Rian, Richard, Bobby, Hans van den Elst, Nico, Hans den Dulk, Dima, Gijs, Fons, Karthick en alle AMA's, dank voor jullie ondersteuning bij al mijn vragen, zuiveringen en metingen.

Naturally, doing science is a team sport. The collaboration with Vasudev Kantae and Xinyu Di of the Thomas Hankemeier lab was instrumental for profiling our inhibitors, for which they are kindly acknowledged. I would like to thank the labs of Aron Lichtman, Pal Pacher, Matthew Buczynski and Ben Cravatt, as well as Matthias Wittwer and Uwe Grether for a fruitful collaboration. This will hopefully provide the field with new tools for an underexplored area of endocannabinoid biology. Ook Jesse Wat en Helma van der Hurk van het Pivot Park Screening Centre in Oss wil ik graag bedanken voor de prettige samenwerking. Lindsey Burggraaff, dank voor je hulp bij het bestuderen van de dockingposes van de verschillende remmers.

Afleiding van het werk kon ik vinden bij dispuutsgenoten en hun vriendinnen, evenals oud-huisgenoten in Leiden en Den Haag. Ik ben jullie allen erg dankbaar voor de onmisbare gezelligheid tijdens diners en feestjes of gewoon zomaar.

Pap, mam en Dionne, graag wil ik jullie bedanken voor jullie steun en vertrouwen.

Tot slot, lieve Eva, we hebben diepe dalen gekend de afgelopen jaren, maar daar hebben we elkaar doorheen gesleept. Ik weet zeker dat er voor ons samen nu grote hoogten zullen volgen. Ik hou van je!