



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Discovery of antibiotics and their targets in multidrug-resistant bacteria

Bakker, A.T.

Citation

Bakker, A. T. (2022, December 7). *Discovery of antibiotics and their targets in multidrug-resistant bacteria*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3492748>

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/1887/3492748>

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

List of publications

12. Bakker, A.T.; Kotsogianni, I.; Avalos, M.; Punt, J.M.; Liu, B.; Piermarini, D.; Gagestein, B.; Slingerland, C.J.; Zhang, L.; Willemse, J.J.; Janssen, A.P.A.; Ottenhoff, T.H.M.; van Boeckel, C.A.A.; van Wezel, G.P.; Ghilarov, D.; Martin, Nathaniel, I.; van der Stelt, M. Discovery of isoquinoline sulfonamides as gyrase inhibitors active against fluoroquinolone-resistant bacteria. **2022**, *manuscript under review*.
11. Bakker, A.T.; Kotsogianni, I.; Mirinda, L.; Straub, V.M.; Avalos, M.; van den, R.J.B.H.N.; Florea, B.I.; van Wezel, G.P.; Janssen, A.P.A.; Martin, N.I.; van der Stelt, M. Chemical Proteomics Reveals Antibiotic Targets of Oxadiazolones in MRSA. **2022**, *manuscript under review*.
10. van Groesen, E.; Kotsogianni, I.; Arts, M.; Tehrani, K.H.M.E.; Wade, N.; Zwerus, J.T.; de Benedetti, S.; Bakker, A.T.; van der Stelt, M.; Scheffers, D.; Holden, K.; Schneider, T.; Martin, N.I. The Guanidino Lipoglycopeptides: Novel Semisynthetic Glycopeptides with Potent in Vitro and in Vivo Antibacterial Activity. **2022**, *manuscript under revision*.
9. Al Ayed, K.; Ballantine, R.D.; Hoekstra, M.; Bann, S.J.; Wesseling, C.M.J.; Bakker, A.T.; Zhong, Z.; Li, Y.X.; Bröchle, N.C.; van der Stelt, M.; Cochrane, S.A.; Martin, N.I. Synthetic Studies with the Brevicidine and Laterocidine Lipopeptide Antibiotics Including Analogues with Enhanced Properties and in Vivo Efficacy. *Chem. Sci.* **2022**, 13, 3563–3570.
8. Gagestein, B.; Stevens, A.F.; Fazio, D.; Florea, B.I.; van der Wel, T.; Bakker, A.T.; Fezza, F.; den Dulk, H.; Overkleeft, H.S.; Maccarrone, M.; van der Stelt, M. Chemical Proteomics Reveals Off-Targets of the Anandamide Reuptake Inhibitor WOBE437. *ACS Chem. Biol.* **2022**, 17, 1174-1183.
7. Lovell, S.; Zhang, L.; Kryza, T.; Neodo, A.; Bock, N.; de Vita, E.; Williams, E.D.; Engelsberger, E.; Xu, C.; Bakker, A.T.; Maneiro, M.; Tanaka, R.J.; Bevan, C.L.; Clements, J.A.; Tate, E.W. A Suite of Activity-Based Probes to Dissect the KLK Activome in Drug-Resistant Prostate Cancer. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 8911–8924.

6. Mock, E.D.; Mustafa, M.; Gunduz-Cinar, O.; Cinar, R.; Petrie, G.N.; Kantae, V.; Di, X.; Ogasawara, D.; Varga, Z.V.; Paloczi, J.; Miliano, C.; Donvito, G.; van Esbroeck, A.C.M.; van der Gracht, A.M.F.; Kotsogianni, I.; Park, J.K.; Martella, A.; van der Wel, T.; Soethoudt, M.; Jiang, M.; Wendel, T.J.; Janssen, A.P.A.; Bakker, A.T.; Donovan, C.M.; Castillo, L.I.; Florea, B.I.; Wat, J.; van den Hurk, H.; Wittwer, M.; Grether, U.; Holmes, A.; van Boeckel, C.A.A.; Hankemeier, T.; Cravatt, B.F.; Buczynski, M.W.; Hill, M.N.; Pacher, P.; Lichtman, A.H.; van der Stelt, M. Discovery of a NAPE-PLD Inhibitor That Modulates Emotional Behavior in Mice. *Nat. Chem. Biol.* **2020**, *16*, 667–675.
5. Zhou, J.; Mock, E.D.; Martella, A.; Kantae, V.; Di, X.; Burggraaff, L.; Baggelaar, M.P.; Al-Ayed, K.; Bakker, A.; Florea, B.I.; Grimm, S.H.; den Dulk, H.; Li, C.T.; Mulder, L.; Overkleeft, H.S.; Hankemeier, T.; van Westen, G.J.P.; van der Stelt, M. Activity-Based Protein Profiling Identifies α -Ketoamides as Inhibitors for Phospholipase A2 Group XVI. *ACS Chem. Biol.* **2019**, *14*, 164-169.
4. van Esbroeck, A.C.M.; Kantae, V.; Di, X.; van der Wel, T.; den Dulk, H.; Stevens, A.F.; Singh, S.; Bakker, A.T.; Florea, B.I.; Stella, N.; Overkleeft, H.S.; Hankemeier, T.; van der Stelt, M. Identification of α,β -Hydrolase Domain Containing Protein 6 as a Diacylglycerol Lipase in Neuro-2a Cells. *Front. Mol. Neurosci.* **2019**, *12*, 286, 1-13.
3. Koenders, S.T.A.; Wijaya, L.S.; Erkelens, M.N.; Bakker, A.T.; van der Noord, V.E.; van Rooden, E.J.; Burggraaff, L.; Putter, P.C.; Botter, E.; Wals, K.; van den Elst, H.; den Dulk, H.; Florea, B.I.; van de Water, B.; van Westen, G.J.P.; Mebius, R.E.; Overkleeft, H.S.; Le Dévédec, S.E.; van der Stelt, M. Development of a Retinal-Based Probe for the Profiling of Retinaldehyde Dehydrogenases in Cancer Cells. *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 1965–1974.
2. Janssen, A.P.A.; van der Vliet, D.; Bakker, A.T.; Jiang, M.; Grimm, S.H.; Campiani, G.; Butini, S.; van der Stelt, M. Development of a Multiplexed Activity-Based Protein Profiling Assay to Evaluate Activity of Endocannabinoid Hydrolase Inhibitors. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 2406-2413.
1. van Rooden, E.J.; Bakker, A.T.; Overkleeft, H.S.; van der Stelt, M. Activity-Based Protein Profiling. *eLS* **2018**.

Curriculum vitae

Alexander Bakker was born on January 8th, 1994 in the Hague, the Netherlands. After finishing secondary education at Segbroek College in the Hague, he started the bachelor Molecular Science and Technology in September 2011 at Leiden University and the TU Delft, of which the propaedeutic diploma was obtained in August 2012. In the third year he undertook the minor specialization Modern Drug Discovery, and he concluded the bachelor with an internship at the Bio-organic Synthesis group with a project titled: 'Synthesis of 1-DNJ derivatives'. The Bachelor of Science degree was obtained in August 2014.

In September 2014 he started the research master Chemistry at Leiden University, with a specialization in Chemical Biology. Spanning the largest part of the master, the major internship was conducted in the Bio-organic Synthesis group under daily supervision of dr. T.J.M. Beenakker, and main supervision of prof. dr. H.S. Overkleeft and prof. dr. G.A. van der Marel. This research titled 'Synthesis of carbacyclophehllitol-based galactosyltransferase inhibitors' was conducted from November 2014 until April 2016.

After this, a minor internship was performed in the group of prof. dr. E.W. Tate at Imperial College. Under daily supervision of dr. S. Lovell, the research project titled 'Chemical tools to study the KLK activome' was carried out from June 2016 until October 2016. Following a literature study titled 'Genetically encoded photocrosslinking: a tool to study protein-protein interactions', the master degree was obtained *cum laude* in February 2017.

In July 2017, the doctoral studies leading to this thesis were started at the Molecular Physiology group at Leiden University, under supervision of prof. dr. M. van der Stelt. From 2019 onwards, large parts of this research were carried out in close collaboration with the Institute of Biology Leiden, under supervision of prof. dr. N.I. Martin.

Parts of the research described in this thesis were shared as public oral presentations at CHAINS (Veldhoven, the Netherlands, 2021) and at the LACDR Spring Symposium (Leiden, the Netherlands, 2021), as well as internally at annual meetings of the Netherlands Centre for One Health (NCOH).

Dankwoord

Lieve mensen,

Op het laatst neem ik even afscheid van de wetenschappelijke vorm en is er tijd om mensen te bedanken voor hun rol in de totstandkoming van dit 'boekje'.

Allereerst zou ik mijn promotor *Mario* willen bedanken voor het uitstekende mentorschap de afgelopen 5 jaar. Als begeleider pushte je me nooit te hard, maar wist je me altijd scherp te houden en me net iets verder te brengen. In de tijden dat het op het lab wat stroever ging en ik het vertrouwen begon te verliezen wist je me altijd te overtuigen van mijn eigen kwaliteiten. Mede dankzij jouw constante support verlaat ik MolPhys met een aanzienlijk hoger zelfvertrouwen dan aan het begin.

I would also like to thank my second promotor *Nathaniel*. From the moment we met at CHAINS, I had no doubts that our collaboration would be as easy going as it was. I also felt very much welcomed by your group for which I also want to thank everyone there.

Mariana and *Gilles* I would like to thank you for taking the two projects to the next level by assisting us with the genomic screening. It was an essential addition to such a multidisciplinary project, and we learned a lot from it.

Furthermore, big thanks to *Dmitry*. The cryo-EM work you have done for us is amazing, and I look forward to what lies ahead. And also great thanks to *Matt Bogyo* and his lab for showing great interest and assisting in the oxadiazolone work.

Jessica, bedankt voor je hulp buiten het wetenschappelijke gedeelte van werk om. Je stond altijd klaar om me te helpen wanneer er weer iets geregeld moest worden.

En *Bobby* natuurlijk bedankt voor de geweldige tijden achter de SYNAPT samen. Ik kan me geen moment herinneren dat alles volgens plan liep met dat apparaat, wat alles spannend voor ons hield, en ons scherp hield. De borrels met jou waren ook wel lachen.

Hans bedankt voor het draaiende houden van de LCMS-apparaten waar ik regelmatig gebruik van maakte, en voor het met van de hoogstnodige HRMSjes.

Richard, hartelijk dank voor de begeleiding bij het synthetische gedeelte van dit werk. Vooral je scherpe nakijkwerk van de experimentals heeft al onze projecten goed gedaan.

Bing and *Diana*, thank you for kickstarting the synthetic work of the LEI-800 project. Within a year we managed to get a very clear view on what did, and mostly did not work on this incredibly strict scaffold.

Verena, in the first week of your master internship I already took the guess you would eventually go on to also do a PhD in our group. From the beginning on you were fully independent, which made me question my role as supervisor. Your excellent work completely formulated our first bacterial proteomics workflow, for which I thank you!

En dan *Liza*! Ik wist vooraf niet of het een goed idee was zo'n goede vriendin als stagair aan te nemen. Maar je kreeg het vertrouwen en dat heb je het absoluut waard gemaakt. Een groot deel van de MRSA-stofjes heb je helemaal zelf gesynthetiseerd, waaronder ook de geweldige compound 3 (origineel LM027). Voor dat samen met de enorme groei die je hebt meegemaakt en je ongelofelijke enthousiasme bedank ik je!

En *Jeroen*, de golden boy! Vanaf onze eerste meeting met Mario waren wij buitengewoon onder de indruk van wat je allemaal voorstelde om te gaan doen. Een zeer gezonde dosis zelfvertrouwen en intelligentie in combinatie met je enthousiasme om alles met mij te discussiëren maakte jou voor mij de ideale student. Hartelijk dank daarvoor en succes met de resterende jaren bij MolPhys!

Rob bedankt voor de gezelligheid als kantoorgenoot. Hoewel we elkaar al vanaf het eerste jaar MST kende, waren we nooit echt close. Dat is inmiddels veranderd, aangezien we op professioneel als persoonlijk vlak veel met elkaar deelden. Ik ga het missen om dagelijks bakkies met je te doen, en om elkaars geklaag aan te horen.

Anthe jij bedankt voor het opzetten van de 96-wells compound library uit hoofdstuk 2, en verder nog voor de gezellige praatjes, de koffiesessies op je kantoor met dr. Egberts, en voor het zijn van de to-go-to person voor wanneer ik iets niet snapte.

Berend jij bedankt voor het centrum te zijn van de gezelligheid bij MolPhys en ook voor het altijd klaar staan voor mij maar ook voor iedereen in de groep. Je wordt gemist.

En de rest van MolPhys zou ik nog willen bedanken voor bij te dragen aan een enorm goede groepssfeer. Bedankt *Andrea, Annelot, Daan, Elliot, Eva, Frans, Floor, Hedwich, Joel, Juan, Mirjam, Ming, Na, Noëlle, Sebastiaan, Sebastian, Timo, Tom, en Wouter*. Also, many thanks to the members of the Hacker group, BioSyn, and Sander's group.

Mijn lieve paranimfen *Tyrza* en *Hessel* zou ik graag enorm willen bedanken voor jullie rol als steunpilaren tijdens mijn PhD. Naast de hoge pieken waren er helaas ook een stuk diepere dalen, waaruit jullie de nodige steun boden om sterker te herrijzen. *Tyrza*, bedankt voor de mental support toen het nodig was, en verder hartstikke bedankt voor de leuke dansjes de afgelopen jaren. *Hessel*, we gaan al sinds het 1^e jaar van de Bachelor goed met elkaar om, en we zijn elkaar nog steeds niet zat. Als dat geen ware liefde is weet ik het ook niet! We kunnen over elk stom onderwerp wel anderhalve koffiepauze vol praten, en ik denk dat dat de komende decennia ook nog wel gaat lukken.

And at last, I thank my PhD wife *Ioli*! Together we tackled the two projects in this thesis, which will lead to two beautiful papers on which we deservedly share first authorship. The collaboration went very smoothly during the past 3.5 years, and our meetings never really felt like work, but more like a fun collaboration. As you always encouraged me, I have the full belief that you will finish your PhD soon as well! Ευχαριστώ!

Ik sluit af door iedereen te bedanken die mij een goed hart toedraagt van buiten de academische wereld. *Paps, mams, Sven, familie, vrienden*, ondanks dat jullie ver buiten de wetenschap staan, waardeer ik jullie interesse in mijn onderzoek.