



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Bioorthogonal labeling tools to study pathogenic intracellular bacteria

Bakkum, T.

Citation

Bakkum, T. (2021, November 17). *Bioorthogonal labeling tools to study pathogenic intracellular bacteria*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3240088>

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/1887/3240088>

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

List of Publications – First Authorship

Metabolic Labeling Probes for Interrogation of the Host-Pathogen Interaction

B.J. Ignacio*, T. Bakkum*, K.M. Bongers, N.I. Martin, S.I. van Kasteren

**These authors contributed equally to this work*

Org. Biomol. Chem. **2021**, 19(13): 2856–2870

DOI: 10.1039/d0ob02517h

Super-Resolution Correlative Light-Electron Microscopy Using a Click-Chemistry Approach for Studying Intracellular Trafficking

T. Andrian*, T. Bakkum*, D.M. van Elsland, E. Bos, A.J. Koster, L. Albertazzi, S.I. van Kasteren, S. Pujals

**These authors contributed equally to this work*

Methods Cell Biol. **2021**, 162: 303–331

DOI: 10.1016/bs.mcb.2020.09.001

Bioorthogonal Correlative Light-Electron Microscopy of *Mycobacterium tuberculosis* in Macrophages Reveals the Effect of Antituberculosis Drugs on Subcellular Bacterial Distribution

T. Bakkum, M.T. Heemskerk, E. Bos, G.J.M. Groenewold, N. Oikonomou-Koppas, K.V. Walburg, S. van Veen, M.J.C. van der Lienden, T. van Leeuwen, M.C. Haks, T.H.M. Ottenhoff, A.J. Koster, S.I. van Kasteren

ACS Cent. Sci. **2020**, 6(11): 1997–2007

DOI: 10.1021/acscentsci.0c00539

Quantification of Bioorthogonal Stability in Immune Phagocytes Using Flow Cytometry Reveals Rapid Degradation of Strained Alkynes

T. Bakkum, T. van Leeuwen, A.J.C. Sarris, D.M. van Elsland, D. Poulcharidis, H.S. Overkleef, S.I. van Kasteren

ACS Chem. Biol. **2018**, 13(5): 1173–1179

DOI: 10.1021/acscchembio.8b00355

Ultrastructural Imaging of *Salmonella*–Host Interactions Using Super-Resolution Correlative Light-Electron Microscopy of Bioorthogonal Pathogens

D.M. van Elsland*, S. Pujals*, T. Bakkum*, E. Bos, N. Oikonomou-Koppas, I. Berlin, J. Neefjes, A.H. Meijer, A.J. Koster, L. Albertazzi, S.I. van Kasteren

**These authors contributed equally to this work*

Chembiochem. **2018**, 19(16): 1766–1770

DOI: 10.1002/cbic.201800230

List of Publications – Co-authorship

Application of a Highly Selective Cathepsin S Two-step Activity-Based Probe in Multicolor Bio-Orthogonal Correlative Light-Electron Microscopy

F.J. van Dalen, T. Bakkum, T. van Leeuwen, G.J.M. Groenewold, E. Deu, A.J. Koster, S.I. van Kasteren, M. Verdoes

Front. Chem. **2021**, 8: 628433

DOI: 10.3389/fchem.2020.628433

Bioorthogonal Protein Labelling Enables the Study of Antigen Processing of Citrullinated and Carbamylated Auto-Antigens

T. van Leeuwen*, C. Araman*, L. Pieper-Pournara, A.S.B. Kampstra, T. Bakkum, M.H.S. Marqvorsen, C.R. Nascimento, G.J.M. Groenewold, W. van der Wulp, M.G.M. Camps, G.M.C. Janssen, P.A. van Veelen, G.J.P. van Westen, A.P.A. Janssen, B.I. Florea, H.S. Overkleeft, F.A. Ossendorp, R.E.M. Toes, S.I. van Kasteren

**These authors contributed equally to this work*

RSC Chem. Biol. **2021**, Advance Article

DOI: 10.1039/d1cb00009h

Magnetic-Activated Cell Sorting Using Coiled-Coil Peptides: An Alternative Strategy for Isolating Cells with High Efficiency and Specificity

M.J. Shen, R.C.L. Olsthoorn, Y. Zeng, T. Bakkum, A. Kros, A.L. Boyle

ACS Appl. Mater. Interfaces. **2021**, 13(10): 11621–11630

DOI: 10.1021/acsami.0c22185

Olaparib-Based Photoaffinity Probes for PARP-1 Detection in Living Cells

J. Voorneveld, B.I. Florea, T. Bakkum, R.J. Mendowicz, M.S. van der Veer, B. Gagestein, S.I. van Kasteren, M. van der Stelt, H.S. Overkleeft, D.V. Filippov

Chembiochem. **2020**, 21(17): 2431–2434

DOI: 10.1002/cbic.202000042

Synthesis and Characterization of the First Inhibitor of N-Acylphosphatidylethanolamine Phospholipase D (NAPE-PLD)

B. Castellani, E. Diamanti, D. Pizzirani, P. Tardia, M. Maccesi, N. Realini, P. Magotti, G. Garau, T. Bakkum, S. Rivara, M. Mor, D. Piomelli

Chem. Commun. **2017**, 53: 12814–12817

DOI: 10.1039/c7cc07582k

Curriculum Vitae – English

Thomas Bakkum was born on the 17th of January 1991 in Delft. He obtained his Bachelor of Science (BSc) in Life Science & Technology in 2014 at Leiden University in collaboration with Delft University of Technology. As part of this bachelor's program, he performed a research internship in the Physics of Life Processes research group at Leiden University, under supervision of dr. D. Donato and prof. dr. T. Schmidt. In this study titled "Focal adhesion localization of CAS: Can one CAS anchoring domain compensate for the other?" he contributed to the characterization of the role of the protein p130Cas in mechanosensing.

Thomas subsequently obtained his Master of Science (MSc) Summa Cum Laude in Life Science & Technology in 2016 at Leiden University. As part of this master's program, he performed two research internships. He performed his first master internship in the Bio-organic Synthesis research group at Leiden University, under supervision of dr. D.M. van Elsland, dr. M.J. van de Graaff and dr. S.I. van Kasteren. In this study titled "Assessing the stability of bioorthogonal 'click' handles for intralysosomal click reactions" he developed an assay to quantify the stability of bioorthogonal groups in lysosomal compartments of immune cells. He also obtained some experience in organic synthesis of amino acids and fluorophores. His master thesis won second place at the KNCV Golden Master Award in 2016.

He performed his second master internship in the Drug Discovery and Development research group at the IIT in Genoa, under supervision of dr. E. Diamanti, dr. B. Castellani and prof. dr. D. Piomelli. In this study titled "The search for potent and selective small-molecule inhibitors for NAPE-PLD" he contributed to the design, synthesis and validation of selective inhibitors for the enzyme NAPE-PLD.

In October of 2016, Thomas returned to the Bio-organic Synthesis research group at Leiden University as a PhD candidate, under supervision of dr. S.I. van Kasteren and prof. dr. H.S. Overkleeft. The resulting research, as described in this thesis, was partially conducted at the Infectious Diseases department of the Leiden University Medical Center (LUMC), under supervision of prof. dr. T.H.M. Ottenhoff and dr. M.C. Haks, and partially at the Cell and Chemical Biology department of the LUMC under supervision of prof. dr. ir. A.J. Koster and E. Bos, MSc. Another small part of the research was conducted at the Nanoscopy for Nanomedicine research group at the IBEC in Barcelona, under supervision of dr. L. Albertazzi, dr. S. Pujals and T. Andrian, MSc.

Parts of this PhD research were presented as a poster at conferences: CHAINS (2017, 2018, 2019), NanoBioMed (2018), Reedijk Symposium (2019) and EMBO Chemical Biology Workshop (2018; recipient of a poster award). In addition, part of this research was orally presented at the Reedijk Symposium (2019), LACDR Spring Symposium (2021) and the Bioorthogonal & Bioresponsive symposium (2021; recipient of flash presentation award).

Thomas has collaborated frequently and contentedly with several research groups, including those of prof. dr. A.H. Meijer, dr. M. Verdoes, prof. dr. G. van den Bogaart, dr. D.E. Rozen en dr. D. Finlay. In addition, he has supervised students in the form of practical courses, bachelor- and master internships, and he has trained internal and external colleagues in the application of various techniques described in this thesis.

In September 2021 Thomas started working as an Application Scientist at VitroTEM.

Curriculum Vitae – Nederlands

Thomas Bakkum werd op 17 januari 1991 geboren te Delft. Hij heeft zijn Bachelor of Science (BSc) in Life Science & Technology behaald in 2014 aan de Universiteit Leiden in samenwerking met de Technische Universiteit Delft. Tijdens deze bacheloropleiding heeft hij stage gelopen in de vakgroep Fysica van Levensprocessen aan de Universiteit Leiden, onder begeleiding van dr. D. Donato en prof. dr. T. Schmidt. In dit onderzoek met als titel “Focal adhesion localization of CAS: Can one CAS anchoring domain compensate for the other?” heeft hij bijgedragen aan het karakteriseren van de rol van het eiwit p130Cas als mechanosensor.

Aansluitend heeft Thomas zijn Master of Science (MSc) in Life Science & Technology Summa Cum Laude afgerond in 2016 aan de Universiteit Leiden. Tijdens deze masteropleiding heeft hij twee onderzoeksstages gelopen. Zijn eerste masterstage heeft hij uitgevoerd in de vakgroep Bio-organische Synthese aan de Universiteit Leiden, onder begeleiding van dr. D.M. van Elsland, dr. M.J. van de Graaff en dr. S.I. van Kasteren. In dit onderzoek met als titel “Assessing the stability of bioorthogonal ‘click’ handles for intralysosomal click reactions” heeft hij een assay ontwikkeld om de stabiliteit van bioorthogonale groepen te kwantificeren in lysosomale compartimenten van immuuncellen. Tevens heeft hij hierbij ervaring opgedaan in de organische synthese van aminozuren en fluoroforen. Zijn masterscriptie heeft in 2016 een eervolle tweede plek gewonnen in de KNCV Golden Master Award.

Zijn tweede masterstage heeft hij uitgevoerd in de vakgroep Drug Discovery and Development aan het IIT in Genua, onder begeleiding van dr. E. Diamanti, dr. B. Castellani en prof. dr. D. Piomelli. In dit onderzoek met als titel “The search for potent and selective small-molecule inhibitors for NAPE-PLD” heeft hij bijgedragen aan het ontwerpen, synthetiseren en valideren van selectieve remmers voor het enzym NAPE-PLD.

In oktober 2016 keerde Thomas als promovendus (PhD kandidaat) terug in de vakgroep Bio-organische Synthese aan de Universiteit Leiden, onder begeleiding van dr. S.I. van Kasteren en prof. dr. H.S. Overkleeft. Het resulterende onderzoek, zoals beschreven in dit proefschrift, werd gedeeltelijk uitgevoerd bij de afdeling Infectieziekten van het Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC), onder begeleiding van prof. dr. T.H.M. Ottenhoff en dr. M.C. Haks, en gedeeltelijk bij de afdeling Cel en Chemische Biologie van het LUMC, onder begeleiding van prof. dr.

ir. A.J. Koster en E. Bos, MSc. Tevens is een klein deel van het onderzoek uitgevoerd bij de Nanoscopy for Nanomedicine vakgroep van het IBEC in Barcelona, onder begeleiding van dr. L. Albertazzi, dr. S. Pujals en T. Andrian, MSc.

Delen van dit promotieonderzoek zijn gepresenteerd als poster op congressen: CHAINS (2017, 2018, 2019), NanoBioMed (2018), Reedijk Symposium (2019) en EMBO Chemical Biology Workshop (2018; tevens winnaar van poster prijs). Daarnaast is een deel van dit onderzoek mondeling gepresenteerd op het Reedijk Symposium (2019), LACDR Spring Symposium (2021) en het Bioorthogonal & Bioresponsive symposium (2021; winnaar van flash presentatie prijs).

Thomas heeft veelvuldig en met veel plezier samengewerkt met verschillende onderzoeksgroepen, waaronder die van prof. dr. A.H. Meijer, dr. M. Verdoes, prof. dr. G. van den Bogaart, dr. D.E. Rozen en dr. D. Finlay. Daarnaast heeft hij studenten begeleid in de vorm van practica, bachelor- en master onderzoeksprojecten, en tevens training gegeven aan interne en externe collega's in het toepassen van de verschillende technieken beschreven in dit proefschrift.

In september 2021 is Thomas gestart als Application Scientist bij VitroTEM.

Dankwoord

Wetenschap is niet alleen topsport, het is ook een teamsport. Dit laatste wordt naar mijn idee nog wel eens ondergewaardeerd. Daarom wil ik graag iedereen hartelijk bedanken die direct of indirect, professioneel of persoonlijk heeft bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift. Eigenlijk zijn dit teveel mensen om op te noemen maar zonder jullie had ik dit nooit voor elkaar gekregen.

Allereerst Sander, bedankt voor je aanstekelijk enthousiasme, optimisme en je eindeloze stroom aan ideeën. Bedankt dat je mij de kans hebt geboden om een PhD te doen in jouw groep en met zo'n gaaf project. Je hebt mij door dik en dun gesteund, geënthousiasmeerd en gemotiveerd, zodat we samen steeds tot prachtige resultaten konden komen. Daarnaast heb ik het altijd naar mijn zin gehad met jou in de klimhal, op het mountainbike parcours en in de kroeg. Naast een fijne mentor was je een goede vriend en ik ben je tevens enorm dankbaar voor alle connecties en samenwerkingen die je hebt geïnitieerd. Ten slotte ontzettend bedankt voor je begrip en steun toen het even minder ging. Dit geeft prachtig aan wat voor persoon je bent.

Hermen, bedankt voor je vertrouwen en waardering al tijdens mijn master. Bedankt voor je duidelijke, recht-door-zee aanwijzingen en je snelle feedback. Bedankt voor je geweldige aanbevelingsbrief die mij een prachtige stage in Italië heeft opgeleverd en bedankt voor de 10 die je mij durfde te geven voor mijn colloquium, terwijl de rest van de jury niet hoger dan een 9,5 wilde gaan. Het lijkt misschien een klein gebaar maar voor mij betekent het veel.

CLEM sensei Erik, je was als een tweede supervisor voor mij en ik heb veel van je geleerd. Je was altijd geduldig, vriendelijk, begripvol en een stabiele factor in mijn PhD. Dankjewel voor het creëren van een oase van rust, ten midden van een PhD die soms kon voelen als een zandstorm. Als ik mijzelf weer eens voorbij aan het rennen was of door de bomen het bos niet kon zien, stond jij voor mij klaar. Die biertjes hou je nog steeds van mij tegoed.

Bram en de rest van de EM afdeling, ontzettend bedankt voor de gastvrijheid in jullie EM lab en voor de fijne gesprekken in de gang. Aat, het was altijd gezellig om als eerste met jou in het lab te zijn of als laatste te vertrekken. Cristina, bedankt voor je oprechte interesse, zorgzame woorden en gezelligheid in het lab. Willem, bedankt voor je eindeloze vrolijkheid, geduld en behulpzaamheid. Dylan, thank you for the fun times in both the lab and the climbing hall.

Tom, Mariëlle en de rest van het TB lab, bedankt voor de gastvrijheid en gezelligheid op jullie afdeling. Kimberley, bedankt dat je mij wilde opleiden en dat je altijd klaar stond als er iets niet helemaal goed ging. Suzanne, Cassandra en Arthur, bedankt voor de gezelligheid die jullie altijd meenamen naar het ML3 lab. Matthias, ik heb het ontzettend naar mijn zin gehad met jou zowel in het lab als in de klimhal en bij de cursus Italiaans. Zonder jouw hulp was mijn *Mtb* artikel misschien niet eens af, laat staan gepubliceerd. Ik waardeer je enorm als collega en als vriend.

Lorenzo, Sílvia and the rest of the group, thank you so much for your hospitality and kindness in both Eindhoven and Barcelona. I had lots of fun working with you and I'm very happy with the results of our collaborations. Teodora, thanks for being both an awesome collaboration partner and a friend.

Annemarie, Michel en de rest van de groep, bedankt dat ik jullie ML2 lab mocht gebruiken en daarbij ontvangen werd als een van de groep. De gesprekken in de gang en sporadische borrels vond ik altijd erg gezellig. Saskia, bedankt dat je altijd klaar stond als er weer eens iets niet helemaal soepel ging in het lab.

Bedankt iedereen van de SvK groep, MolPhys en BioSyn voor alle gezelligheid, koffiepauzes, lunchgesprekken, feestjes en uit de hand gelopen borrels! Ondanks dat ik veel op andere locaties gewerkt heb, voelde ik mij toch altijd thuis in onze vleugel. Mirjam, als mijn langstzittende kantoorgenootje ben ik je dankbaar voor alle serieuze en minder serieuze gesprekken, het benoemen van de juiste kleuren en je eeuwige bereidheid om cellen te splitten als ik weer eens druk was op het LUMC. Larissa, Tyrza, Nick, Oscar en Menno, ontzettend bedankt voor al jullie harde werk als mijn studenten. Ik heb jullie inzet, doorzettingsvermogen en gezelligheid ontzettend gewaardeerd.

Ook de rest van het LIC/LACDR/IBL in het Gorlaeus bedankt voor het creëren van een fijne en productieve werkomgeving. Hellen en Annelies, bedankt dat jullie ons werk een stuk makkelijker hebben gemaakt. Jaap, Trudy en Matthieu†, bedankt voor het brengen van sfeer en eenheid in het instituut. Jullie professionele en persoonlijke support heb ik altijd enorm gewaardeerd.

Niet te vergeten mijn lieve vrienden en familie, zonder jullie steun was dit niet mogelijk geweest en daarvoor ben ik jullie eeuwig dankbaar. And finally Giorgia, thank you for your never ending support, optimism and everything else!