TITRES ET TRAVAUX

de

Hugues BEDOUELLE

(Révision 11/2023)

TABLE DES MATIERES

	Pages
CURRICULUM VITAE	3
NOTICE BIOGRAPHIQUE	5
RESUME DES TRAVAUX	8
ENSEIGNEMENT, FORMATION ET DIFFUSION DE LA CULTURE SCIENTIFIQUE	17
TRANSFERT TECHNOLOGIQUE, RELATIONS INDUSTRIELLES ET VALORISATION	24
RESPONSABILITES COLLECTIVES ET MANAGEMENT DE LA RECHERCHE	27
MOBILITES	30
LISTE COMPLETE DES PRODUCTION SCIENTIFIQUES	31
OEUVRES MUSICALES	52

CURRICULUM VITAE

Hugues BEDOUELLE
Chercheur invité à l'Institut Pasteur

Institut Pasteur, 28 rue Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.
Email: hugues.bedouelle@pasteur.fr; URL: http://hugues.bedouelle.free.fr

Né le 19 Août 1949 à Bourg-la-Reine (92) France; nationalité française.
Marié à Shamila Naïr, DR1 INSERM.

Etudes

Université (Paris 7)
1971: Maîtrise de Mathématiques
1980: Doctorat de 3° cycle de Microbiologie
1983: Doctorat d'Etat es-Sciences Naturelles

Grandes Ecoles
1974: Ecole Polytechnique (rang 6/300).
1975: Ecole Centrale de Paris.
1976: Ingénieur au Corps des Mines.

Carrière professionnelle

2007-2014	Directeur de l'unité associée URA3012 (CNRS - Institut Pasteur) "Hôtes, vecteurs et agents infectieux: biologie et dynamique" (85 personnes)
2005-2006	Directeur de l'unité associée FRE2849 (CNRS - Institut Pasteur) "Hôtes, vecteurs et agents infectieux: biologie et dynamique" (65 personnes)
2001-2014	Directeur de Recherche de 1ère classe au CNRS
2000-2003	Directeur de l'unité associée URA2185 (CNRS - Institut Pasteur) "Biologie structurale et agents infectieux" (85 personnes).
2000-2011	Conseiller de la Direction Scientifique, IFP - Energies Nouvelles.
1983-2000	Consultant pour les biotechnologies, Institut Français du Pétrole (IFP).
1982-2000	Attaché (1982), Chargé 1°Cl (1983), Directeur 2°Cl (1989) de Recherche au CNRS.
1976-1989	Ingénieur (1976), Ingénieur-en-chef (1983) au Corps des Mines, Ministère de l'Industrie.

Distinctions:

1978-1982	Boursier Institut Français du Pétrole;
1984	EMBO long-term fellowship;
1985-1986	Royal Society of London fellowship;
2010-2014	Prime d'excellence scientifique du CNRS.

Sociétés:

Présent:	Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire (depuis 1988);
Passé:	Société Française de Biophysique;
	Société Française de Microbiologie;
	Protein Society.

Membre de comités éditoriaux:

2011-2015:	"World Journal of Virology", Baishideng Publishing Group Co., Limited.
2004-2014:	"Protein Engineering, Design and Selection" (PEDS), Oxford University Press.
2007-2010:	"The Open Structural Biology Journal" (TOSBJ), Bentham Science Publishers.

Cinq publications représentatives

1. Bedouelle, H., Bassford Jr, P.J., Fowler, A.V., Zabin, I, Beckwith, J. & Hofnung, M. (1980). Mutations which alter the function of the signal sequence of the maltose binding protein of Escherichia coli. **Nature, 285,** 78-81.
2. Bedouelle, H. & Winter, G. (1986). A model of synthetase/tRNA interaction as deduced by protein engineering. **Nature, 320,** 371-373.
3. Carter, P., Bedouelle, H. & Winter, G. (1986). Construction of heterodimer tyrosyl-tRNA synthetase shows tRNATyr interacts with both subunits. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83,** 1189-1192.
4. Bedouelle, H. & Nageotte, R. (1995) Macromolecular recognition through electrostatic repulsion. **EMBO J. 14,** 2945-2950.
5. Tawar, R. G., Duquerroy, S., Vonrhein, C., Varela, P. F., Damier-Piolle, L., Castagné, N., MacLellan, K., Bedouelle, H., Bricogne, G., Bhella, D., Eléouët, J.-F. & Rey, F. A. (2009). X-ray structure of a Respiratory Syncytial Virus Nucleoprotein-RNA template-like assembly. **Science**, **326,** 1279-1283.

Bilan des productions scientifiques

Production scientifique	depuis le début de votre carrière
Nombre de publications dans des revues avec comité de lecture	77
Nombre de brevets	7 familles
Nombre de conférences invitées dans des congrès internationaux	33
Nombre d'ouvrages ou de participations importantes à des ouvrages	15

NOTICE BIOGRAPHIQUE

Hugues Bedouelle est actuellement Chercheur Invité à l'Institut Pasteur et en retraite du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). Précédemment, il était Directeur de Recherche (1ère classe) au CNRS et directeur de l'Unité de Recherche Associée URA3012, intitulée "Hôtes, vecteurs et agents infectieux: biologie et dynamique", entre l'Institut Pasteur et le CNRS.

Ses recherches étaient centrées sur l'ingénierie des protéines, en particulier celle des anticorps, des protéines d'agents infectieux, et de leurs récepteurs; avec des applications dans les domaines des biocapteurs, des molécules thérapeutiques et des réactifs pour le diagnostic. Il a travaillé activement dans le domaine de la stabilité des protéines.

Depuis son départ à la retraite, Hugues Bedouelle mène une activité de composition musicale. Il a produit une vingtaine d'oeuvres de musique de chambre et plusieurs publications à l'interface entre mathématiques et musique.

Etudes universitaires

Hugues Bedouelle a étudié à l'Université Paris Diderot - Paris 7. Il a obtenu une maîtrise en mathématiques (Master 1) en 1971 et commencé un DEA (Master 2) en théorie des catégories sous la direction du professeur Charles Ehresman (1). Cependant, il a provisoirement suspendu ses études universitaires cette année-là pour se concentrer sur des études d'ingénieur (voir ci-dessous). Ultérieurement, il a entrepris des études universitaires en biologie, d'abord en suivant le Cours de Microbiologie Générale de l'Institut Pasteur à l'automne 1977, puis en préparant une thèse de doctorat dans le laboratoire de Maurice Hofnung à l'Institut Pasteur. Il a défendu sa thèse en 1983 sur l'exportation des protéines au travers de la membrane et sur la régulation du transport du maltose chez les bactéries (2), et a ainsi obtenu un Doctorat d'Etat es-Sciences Naturelles (équivalent à une habilitation à diriger des recherches - HDR). Durant l'été 1980, il a passé quelques mois dans le groupe de Martin Rosenberg au National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (USA), dans le cadre d'une collaboration.

Grandes Ecoles

Hugues Bedouelle a également suivi des études d'ingénieur dans plusieurs Grandes Ecoles françaises. Il a étudié à l'Ecole Centrale de Paris entre 1969 et 1971, et obtenu son diplôme en 1975. Il a intégré l'Ecole Polytechnique en 1971 et obtenu son diplôme en 1974. Il a ensuite complété ses études d'ingénieur à l'Ecole des Mines de Paris, avec des cours de droit, de management et d'administration publique, en 1974-1977, et obtenu son diplôme d'Ingénieur au Corps des Mines. Durant ses années à l'Ecole Polytechnique, Hugues Bedouelle a été délégué des élèves au Département de Mathématiques, alors dirigé par Laurent Schwartz, et au Conseil d'Enseignement (3). Durant ses années à l'Ecole des Mines, il a travaillé sur des problèmes d'environnement et en particulier sur les décrets d'application de la première loi française sur l'environnement.

Etudes post-doctorales

En 1984-1986, Hugues Bedouelle a obtenu des bourses post-doctorales d'abord de l'EMBO puis de la Royal Society of London pour rejoindre le groupe de Greg Winter, qui appartenait à la Division de Chimie des Protéines et Acides Nucléiques, dirigée par César Milstein, au Laboratoire de Biologie Moléculaire du Medical Research Council à Cambridge (UK). Là, il a

utilisé les méthodes récentes de l'ingénierie des protéines pour étudier les reconnaissances moléculaires entre la tyrosyl-ARNt synthétase et ses ARN de transfert apparentés (4).

Direction de laboratoires
Hugues Bedouelle est revenu à l'Institut Pasteur en 1986, où il a fondé un groupe de recherche en Ingénierie des Protéines. En 2000, il a rassemblé des collègues qui travaillaient dans le domaine de la biologie structurale et étaient dispersés dans plusieurs départements de recherche de l'Institut Pasteur, et créé l'Unité de Recherche Associée URA2185, intitulée "Biologie Structurale et Agents Infectieux", entre l'Institut Pasteur et le CNRS (5). Il a été directeur de cette unité entre 2000 et 2003. En 2005, il a rassemblé des collègues qui travaillaient à l'interface entre environnement et agents infectieux, et créé l'Unité de Recherche Associée URA3012 entre Institut Pasteur et CNRS, intitulée "Hôtes, vecteurs et agents infectieux: biologie et dynamique" (6). Il a été directeur de cette dernière unité entre 2005 et 2014.

Situations professionnelles
En 1974, Hugues Bedouelle a intégré le Corps des Mines, un des grands corps techniques de l'état, qui est rattaché au ministère français en charge de l'industrie. Il a été successivement Ingénieur des Mines (1976), puis Ingénieur-en-Chef des Mines (1983-1989). Il a intégré le CNRS comme attaché de recherche (1982), puis est devenu chargé de recherche (1983) et directeur de recherche (1989). Il a été consultant pour les biotechnologies à l'IFP - Energies Nouvelles entre 1983 et 2000, et conseiller de sa Direction Scientifique entre 2000 et 2012.

Science et vie privée
Hugues Bedouelle est marié depuis 1995 à Shamila Naïr-Bedouelle, qui est directeur de recherche à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et membre élu de l'Académie des Sciences d'Afrique du Sud. Elle a été successivement chef de la Branche OzoneAction du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (UNEP/PNUE) avec le statut de directeur puis sous-directrice générale de l'UNESCO, en charge du secteur des sciences exactes et naturelles.

Notes
(1) Durant mes études en mathématiques à l'Université Paris 7, j'ai suivi et réussi les cours suivants, avec des mentions Bien ou Très Bien dans la plupart (6/8) des cas. 3ème année: Algèbre (Paul Dubreil), Topologie élémentaire (Michel Zisman), Théorie moderne de l'intégration (Michel Hervé), Géométrie différentielle (Marcel Berger). 4ème année: Espaces vectoriels topologiques (Pierre Lelong), Topologie algébrique (Charles Ehresmann), Espaces fibrés (Charles Ehresmann). 5th year: Théorie générale des catégories structurées (Charles Ehresmann). A l'Ecole Polytechnique, je me souviens spécialement des cours de Laurent Schwartz, Jacques Neveu et Max Karoubi. Tous ces professeurs étaient des mathématiciens renommés!

(2) Le jury était composé de Jean-Paul Aubert, Sylvain Blanquet, Maurice Hofnung, Joël Janin, Jean-Claude Patte et Agnès Ullmann.

(3) (1) Pour un récit sur la vie à l'Ecole Polytechnique en 1971-74, voir:
Laurent Schwartz (1997) Un mathématicien aux prises avec le siècle. Editions Odile Jacob, Paris, p. 350. ISBN 2.7381.0462.2.
Laurent Schwartz (2001) A mathematician grappling with his century, Birkhäuser Verlag, Basel, Chapter VII. ISBN 3.7643.6052.6

(4) Pour un exposé sur la recherche et les chercheurs dans la division PNAC du MRC-LMB en 1984-86, voir:
John Finch (2008) A Nobel fellow on every floor. Published by the Laboratory of Molecular Biology of the Medical Research Council. pp. 209-252. ISBN 978-1840469-40-0.

(5) Les équipes initiales de l'URA2185 en 2000 étaient celles de Pedro M. Alzari, Octavian Barzu, Hugues Bedouelle, Graham A. Bentley, Muriel Delepierre, Michel E. Goldberg et Daniel Ladant. Michel Véron et son équipe rejoignirent l'URA2185 en 2003. Muriel Delepierre m'a remplacé comme directeur de l'URA2185 à partir de 2004.

(6) Cette unité de recherche associée a été créée initialement en 2005 sous forme d'une structure provisoire, la FRE2849, avec les équipes de Paul T. Brey, Françoise Dromer, Nicole Guiso et Paul Reiter. Cette structure a été renouvelée en 2007 en tant qu'URA3012 avec les équipes de Charles Roth (en remplacement de Paul Brey qui avait quitté Paris pour créer l'Institut Pasteur du Laos), Françoise Dromer, Nicole Guiso, Lluis Quintana-Murci et Paul Reiter. Kenneth D. Vernick et son équipe ont rejoint l'URA3012 en 2008, Anavaj Sakuntabhai et son équipe en 2013.

1. RESUME DES TRAVAUX

Les recherches de mon laboratoire ont été focalisées sur les relations entre la structure tridimensionnelle des protéines, leur stabilité conformationnelle et leurs mécanismes d'action. Nous avons utilisé l'approche multidisciplinaire de l'ingénierie des protéines et de l'évolution moléculaire in vitro.

Principaux domaines de recherche (du passé au présent)
Contrôle de l'expression génétique;
Exportation des protéines;
Protéines hybrides;
Reconnaissance entre protéine et ARN;
Principes pour mesurer et interpréter la stabilité des protéines;
Stabilité et repliement de protéines particulières;
Reconnaissance entre anticorps et antigène;
Reconnaissances entre un anticorps protecteur et les quatre sérotypes du virus de la dengue;
Développement de tests diagnostiques et de vaccins;
Récepteurs de *Flavivirus*;
Structure de la nucléocapside du Virus Respiratoire Syncytial (RSV);
Biocapteurs fluorescents autonomes.
Logique du langage musical.

Contrôle de l'expression génétique
Le système de transport du maltose est codé chez *Escherichia coli* par deux opérons divergents, sous contrôle des promoteurs *malEp* et *malKp,* et des activateurs de la transcription MalT et CRP. J'ai déterminé la séquence et la structure fonctionnelle de la région de contrôle qui est située entre ces deux opérons. En particulier, j'ai déterminé la séquence d'ADN de cette région (1) et les sites de démarrage de la transcription pour les deux opérons en séquençant les extrémités 5'-triphosphate de leurs ARNs messagers (mRNA), identifié les sites de démarrage de la traduction pour les gènes *malE* et *malK*, et proposé des séquence de reconnaissance sur l'ADN pour MalT et CRP (2). La sélection et la caractérisation de mutations m'ont permis de montrer qu'une partie de la région de contrôle est commune aux deux opérons dont les expressions sont, par conséquent, coordonnées (3). Ce travail a été réalisé pendant que j'étais doctorant dans le laboratoire de Maurice Hofnung.

La thréonyl-tRNA synthétase d'*E. coli* réprime la traduction de son propre gène *thrS*. Sur la base des données disponibles, j'ai proposé que les deux structures en tige-et-boucle dans la séquence de tête du mRNA miment la tige-et-boucle de l'anticodon du $tRNA^{Thr}$ et qu'elles se fixent aux deux sites d'interaction de ce dernier dans l'homodimère de thréonyl-tRNA synthétase (4). Cette proposition s'est révélée correcte par la suite.

Exportation des protéines
La protéine affine du maltose (MBP ou MalE) est le produit du gène *malE* chez *E. coli*. Elle est exportée à travers la membrane cytoplasmique dans l'espace périplasmique par l'intermédiaire d'un peptide signal N-terminal. Ce court peptide (26 résidus pour MalE) contient un segment de résidus d'acides aminés hydrophobes qui pilote son insertion dans la membrane et ainsi initie l'exportation. Le peptide signal est ensuite clivé pour relâcher la protéine exportée dans le périplasme. Nous avons déterminé la séquence d'ADN du gène *malE* et la séquence en acides aminés presque complète de la forme mature de MalE (en coll. avec I. Zabin, USA) (5). En utilisant MalE comme protéine modèle, j'ai réalisé la première

caractérisation de mutations dans le peptide signal qui empêchent l'exportation d'une protéine (en coll. avec J. Beckwith, USA). J'ai trouvé que le changement d'un unique acide aminé hydrophobe en un acide aminé chargé à l'intérieur du peptide signal suffit à bloquer l'exportation. L'un des changements introduisait une proline dans le peptide signal et contraignait ainsi sa conformation (6). J'ai utilisé cet ensemble de mutations bien caractérisées pour tenter une analyse des relations entre conformation et fonction des peptides signal (7). Ce travail a été réalisé pendant que j'étais doctorant dans le laboratoire de M. Hofnung.

J'ai construit une protéine hybride entre MalE et la polymérase de Klenow d'*E. coli* et montré qu'elle était exportée dans l'espace périplasmique en quantité significative. Ainsi, une protéine cytoplasmique peut être exportée à travers une membrane (8).

Protéines hybrides

Nous avons réalisé l'insertion d'un court ADN de liaison (linker DNA), codant pour un site de restriction, au hasard dans le gène *malE* d'*E. coli* et ainsi une première analyse des relations entre structure et fonction de la protéine affine du maltose MalE. Certaines insertions affectaient la fonction de MalE tandis que d'autres étaient permissives (9, 10). Ces sites permissifs dans MalE ont ensuite été utilisés par d'autres pour insérer des peptides antigéniques et provoquer une réponse immunitaire. J'ai utilisé les insertions 3'-terminales pour développer l'utilisation de MalE comme poignée d'affinité pour la purification de protéines et de peptides étrangers, en particulier des fragments d'anticorps fonctionnels (8, 11-14). De tels hybrides nous ont permis de montrer que la fusion d'une protéine exportée avec un Leucine-Zipper induit sa dimérisation in vivo (15); et qu'un partenaire d'une protéine hybride peut déstabiliser l'autre partenaire (16).

Reconnaissance entre protéine et ARN

L'avènement de la mutagenèse dirigée par oligonucléotides vers l'année 1980 a ouvert de nouvelles perspectives pour l'étude des protéines et conduit à un nouveau domaine de recherche, l'ingénierie des protéines. J'ai contribué au développement d'une méthode améliorée de mutagenèse dirigée par oligonucléotides (17) et je l'ai ensuite appliquée au problème de la reconnaissance entre protéines et ARNs. Les aminoacyl-tRNA synthétases (aaRS) sont les enzymes qui traduisent le code génétique in vivo en attachant chacun des 20 acides aminés aux ARNs de transfert (tRNA) apparentés, c'est-à-dire ceux qui portent l'anticodon correspondant. Ainsi, la tyrosyl-tRNA synthétase (TyrRS) attache la tyrosine (Tyr) au $tRNA^{Tyr}$ apparenté. Les aaRSs ont été divisées en deux classes de 10 éléments chacune.

J'ai étudié la TyrRS de *Bacillus stearothermophilus* plus particulièrement. La TyrRS est un homodimère. Nous avons construit des TyrRSs hétérodimériques qui portaient des mutations différentes dans leurs deux sous-unités, et analysé leurs activités. Ces constructions ont montré que le site de fixation d'une molécule de $tRNA^{Tyr}$ chevauche les deux sous-unités de la TyrRS (18). J'ai ensuite cartographié le site de fixation du $tRNA^{Tyr}$ à la surface de la TyrRS de *B. stearothermophilus*, dont la structure cristalline était connue, et construit un modèle structural de leur complexe par mutagenèse dirigée et modélisation moléculaire (en coll. avec G. Winter, UK) (19, 20). Ce modèle a montré que la TyrRS reconnaît ses tRNAs apparentés de façon exceptionnelle parmi les 10 aminoacyl-tRNA synthétases de classe I (21, 22) et il a été confirmé expérimentalement par d'autres. Certaines des mutations que j'ai construites, ont servi à reconstruire l'état de transition pour l'activation de la tyrosine par la tyrosyl-tRNA synthétase (en coll. avec A. R. Fersht) (23).

J'ai découvert que la surproduction de la TyrRS est toxique pour l'hôte cellulaire. Cette toxicité résulte vraisemblablement du mischargement de tRNAs non-apparentés par la TyrRS et ainsi de l'incorporation de tyrosine à la place d'autres acides aminés dans les protéines cellulaires (24). Nous avons aussi découvert que certaines mutations de la TyrRS, dans le site d'interaction du $tRNA^{Tyr}$, rendent la TyrRS toxique pour l'hôte cellulaire (24). J'ai utilisé cette propriété pour montrer l'existence d'un nouveau mécanisme de reconnaissance entre macromolécules, par répulsion électrostatique, qui participe au rejet des tRNAs non-apparentés par la TyrRS (25, 26).

Le domaines C-terminal (résidus 320-419) de la TyrRS est désordonné dans la structure cristalline de l'enzyme libre. Nous avons montré que ce domaine C-terminal est replié en solution (27-29); déterminé sa structure tridimensionnelle par Résonance Magnétique Nucléaire (en coll. avec M. Delepierre) (30, 31); et montré le rôle fonctionnel du peptide flexible qui relie les domaines N- et C-terminaux (32).

J'ai écrit trois revues sur les tyrosyl-tRNA synthétases bactériennes, leur reconnaissance des $tRNA^{Tyr}$ apparentés et leur discrimination contre les tRNAs non-apparentés (21, 22, 33).

Principes pour mesurer et interpréter la stabilité des protéines

La possibilité de mesurer la stabilité thermodynamique des protéines avec précision est importante à la fois pour la recherche académique et la recherche appliquée. De telles mesures reposent sur des modèles mathématiques du profil de dépliement protéique, c'est-à-dire la relation entre un signal protéique global, correspondant aux états de repliement en équilibre, et la valeur variable d'un agent dénaturant, soit la chaleur soit une molécule chimique, par ex. l'urée ou le chlorure de guanidinium. J'ai passé en revue les lois physiques élémentaires sous-jacentes, et montré en détail comment établir des équations canoniques pour les équilibres de dépliement de protéines homomériques ou hétéromériques, jusqu'au trimères et potentiellement tétramères, avec ou sans intermédiaires de dépliement. De telles équations ne peuvent pas être établies pour des pentamères ou des oligomères de rang supérieur (34). Nous avons étendu cette méthode à des signaux qui ne correspondent pas à des propriétés extensives des protéines (34-36). J'ai passé en revue et étendu des méthodes: (i) pour dévoiler des intermédiaires cachés de dépliement; (ii) pour comparer et interpréter les paramètres thermodynamiques qui sont déduits de mesures de stabilité pour des protéines de types sauvage et mutant apparentés (34). Ce travail fournit une base théorique solide pour mesurer la stabilité de protéines complexes.

Stabilité et repliement de protéines particulières

La TyrRS de *B. stearothermophilus* est une protéine dimérique. Nous avons montré qu'elle se déplie en passant par un intermédiaire monomérique et quantifié sa stabilité thermodynamique. Cette stabilité est très élevée et comprend trois composantes additives: la stabilité de l'association entre les deux sous-unités, et la stabilité des deux sous-unités identiques (37). Ainsi, les protéines dimériques pourraient avoir un avantage sur les protéines monomériques en termes de stabilité.

E. coli est un organisme mésophile tandis que *B. stearothermophilus* est un thermophile. Les TyrRSs d'*E. coli* et de *B. stearothermophilus* sont identiques à 56% au niveau de leurs séquences en acides aminés. Pour comprendre les bases moléculaires de leur différence de stabilité, nous avons construit des protéines hybrides entre les deux TyrRSs par recombinaison in vivo entre leurs gènes, dans une sorte de réassortiment d'ADN (DNA-shuffling). Les TyrRSs hybrides étaient actives, ce qui a montré que les séquences et les

structures des deux protéines parentales peuvent se remplacer l'une l'autre localement et néanmoins donner une enzyme TyrRS active. L'analyse de la stabilité des hybrides a montré que la plus grande stabilité de la TyrRS de *B. stearothermophilus* est due à des changements cumulatifs de résidus répartis le long de la séquence (38). Nous avons également identifié un groupement de résidus en interaction dans le coeur structural de la TyrRS de *B. stearothermophilus* et échangé ces résidus pour les résidus correspondants de la TyrRS d'*E. coli*, soit individuellement soit en groupes. Certaines mutations affectaient la stabilité de l'association entre les sous-unités à distance, tandis que d'autres affectaient la stabilité du protomère. Les effets des mutations sur la stabilité pouvaient dépendre de leur voie d'introduction: par exemple, les effets des mutations 1 et 2 sur la stabilité pouvaient être neutres quand elles étaient introduites dans cet ordre tandis que la mutation 2 était déstabilisatrice et la mutation 1 stabilisatrice quand elles étaient introduites dans cet ordre inversé. Ainsi, les effets d'une mutation sur la stabilité peuvent dépendre de son contexte structural et il se peut que l'évolution prennent des cheminements préférentiels (35).

Nous avons développé une méthode de design moléculaire, basée sur le consensus de séquence, pour améliorer fortement la stabilité d'un fragment variable scFv d'anticorps au moyen de mutations. Nous avons quantifié les contributions de la résistance à la dénaturation et de la coopérativité de dépliement à la variation de stabilité causée les mutations, et montré que les variations de coopérativité font intervenir des structures résiduels de l'état dénaturé (39).

Le genre *Flavivirus* inclut des pathogènes humains sévères, par ex. les quatre sérotypes du virus de la dengue (DENV1 à DENV4), le virus de la fièvre jaune, le virus de l'encéphalite japonaise et le virus du Nil Occidental. Le domaine III (ED3) de la protéine d'enveloppe (E) virale interagit avec des récepteurs cellulaires et contient des épitopes qui sont reconnus par des anticorps neutralisants. Nous avons mesuré les stabilités thermodynamiques de domaines ED3 recombinants issus des virus ci-dessus. Un domaine ED3, conçu rationnellement et possédant la séquence consensus de nombreuses souches de DENV venant des quatre sérotypes, était hautement stable. La stabilité d'un domaine ED3 a été augmentée par design sans affecter sa réactivité envers des sérums humains qui étaient infectés par le virus correspondant. Le T_m d'ED3 était supérieur à 69 °C pour tous les virus testés et atteignait 86 °C pour le domaine ED3 consensus. Ces résultats permettent de mieux comprendre et manipuler les propriétés de stabilité d'ED3 pour son utilisation comme outils de diagnostic, vaccin ou thérapie (40).

Reconnaissance entre anticorps et antigène

La structure cristalline du complexe entre l'anticorps monoclonal mAbD1.3 et son antigène, le lysozyme de blanc d'oeuf de poule, est disponible. Nous avons montré par mutagenèse qu'un sous-ensemble limité des contacts physiques entre mAbD1.3 et le lysozyme contribue aux cinétiques et à l'énergie de leur interaction, et qu'il fait intervenir des résidus hydrophobes et des résidus chargés (41). De plus, nous avons montré que l'amélioration d'affinité (x 60) de mAbD1.3 durant la maturation de la réponse immunitaire est due à une seule parmi les cinq hypermutations somatiques qui sont présentes (42). En utilisant mAbD1.3 comme modèle, nous avons montré que la vitesse de dissociation entre un anticorps et un antigène protéique détermine l'efficacité avec laquelle l'anticorps sert d'intermédiaire pour la présentation de son antigène aux cellules T (en coll. avec C. Leclerc) (43).

Nous avons analysé les réactivités croisées d'un anticorps monoclonal, mAb164, vis-à-vis d'une protéine, $TrpB_2$, et d'un undécapeptide mimétique dérivé, P11, par mutagenèse des deux

formes de l'antigène. Nous avons ainsi montré que les formes isolées et intégrées de l'épitope sont reconnues par l'anticorps dans une même conformation en boucle et par le même mécanisme structural (13, 44).

Nous avons amélioré l'affinité et le pouvoir protecteur d'un anticorps de primate non-humain qui est dirigé contre la toxine léthale de l'anthrax par une nouvelle méthode d'évolution dirigée in vitro. Cette méthode ciblait simultanément et uniquement les boucles hypervariables (CDR, Complementary Determining Region) de l'anticorps et ne modifiait donc pas son immunogénicité (45). Bien plus, nous avons modifié la charpente de cet anticorps pour rapprocher sa séquence de celles de gènes germinaux humains, par ingénierie in vitro et in silico. Cette humanisation germinale ne modifie pas l'affinité de l'anticorps pour son antigène et amène son immunogénicité en-dessous de celle d'anticorps totalement humains pour des applications cliniques (en coll. avec P. Thullier) (46).

Reconnaissances entre un anticorps protecteur et les quatre sérotypes du virus de la dengue

La dengue est une maladie virale qui affecte 100 millions de personnes par an et peut être mortelle. La protéine d'enveloppe (E) du virus comprend trois domaines ED1 à ED3, et un segment transmembranaire (voir ci-dessus). L'anticorps monoclonal murin mAb4E11 neutralise les quatre sérotypes du virus de la dengue. Nous avons cartographié le paratope (site de fixation à l'antigène) énergétique du mAb4E11 par mutagenèse, trouvé que ses résidus de diversité et de jonction constituent des points chauds d'énergie pour l'interaction avec l'antigène, et montré ainsi qu'il existe un lien direct entre génération de la diversité et de l'affinité chez les anticorps (47). Nous avons cartographié l'épitope énergétique du mAb4E11 dans le domaine ED3 par mutagenèse. Nous avons montré qu'il est discontinu, qu'il constitue une signature antigénique pour le groupe des virus de la dengue, et qu'il peut être transplanté dans la protéine E de *Flavivirus* non-apparentés (48, 49).

Nous avons déterminé les structures cristallines à haute résolution (entre 1.6 et 2.1 Å) des complexes entre le fragment variable scFv du mAb4E11 et chacun des quatre sérotypes du domaine ED3. Ces structures ont révélé les déterminants essentiels des réactivités croisées envers les quatre sérotypes. Elles ont expliqué le large spectre de neutralisation du mAb4E11 malgré des différences importantes d'affinité entre son fragment Fab et les domaines ED3 des quatre sérotypes (en coll. avec F.A. Rey) (50). Au moyen d'une analyse approfondie des structures, nous avons montré l'existence de contacts indirects entre mAb4E11 et ED3, médiés par des molécules d'eau et conservés entre sérotypes. La troisième boucle hypervariable de la chaîne légère (L-CDR3) du mAb4E11 ne contacte pas ED3. En construisant des mutations additionnelles à la fois dans ED3 et dans le fragment Fab du mAb4E11, nous avons montré que les effets de mutations ou d'hyper-mutations dans L-CDR3 sur l'affinité sont causés par des changements conformationnels et des interactions indirectes avec ED3 par l'intermédiaire d'autres CDRs. Nous avons échangé des résidus entre sérotypes d'ED3 et montré que leurs effets sur l'affinité dépendent du contexte. Cette recherche a montré que les changements conformationnels, le contexte structural, et les interactions indirectes devraient être considérés quand on étudie les réactivités croisées entre des anticorps et différents sérotypes d'antigènes viraux, pour une meilleure conception d'outils diagnostiques, vaccinaux ou thérapeutiques (51).

Développement de vaccins et tests diagnostiques

Durant un stage dans le laboratoire de M. Hofnung en 1975-76, j'ai contribué à l'adaptation d'un test de génotoxicité (le test d'Ames) aux huiles minérales (52, 53).

Les IgMs sont les premières immunoglobulines qui apparaissent lors d'une infection virale, elles sont pentamériques et ont de faibles affinités. Nous avons développé des familles d'antigènes recombinants pour simplifier les tests sérologiques précoces des infections à *Flavivirus*. Ces réactifs sont basés sur des homomultimères artificiels du domaine ED3 de la protéine E, et utilisent le phénomène d'avidité pour augmenter leur énergie d'interaction avec des IgMs. L'une de ces familles est basée sur la construction d'hybrides, au niveau génétique, entre ED3 et une phosphatase alcaline d'*E. coli* améliorée, qui est une protéine périplasmique dimérique. De tels réactifs peuvent être construits et produits rapidement dans *E. coli* pour tout *Flavivirus* émergent. Ils rendent les tests de type MAC-ELISA (MAC, IgM Antibody Capture; ELISA, Enzyme Linked Immunosorbent Assay) plus sensibles et plus simples à réaliser.

L'infection par l'un des quatre sérotypes DENV1 à DENV4 du virus de la dengue induit une immunité durable contre ce sérotype mais pas contre les trois autres sérotypes. Une infection subséquente par un sérotype différent est un facteur de risque pour une dengue sévère. Nous avons déterminé les spécificités de sérotype et les réactivités croisées des IgMs humaines, dirigées contre ED3, en utilisant une collection bien caractérisée de sérums humains qui étaient infectés ou non-infectés par DENV. Les reconnaissances des quatre sérotypes d'ED3 par les sérums ont été testées au moyen des MAC-ELISA décrits ci-dessus et analysées statistiquement au moyen de courbes ROC (Receiving Operator Characteristic). Les sérums infectés par DENV contenaient des IgMs qui réagissaient avec un ou plusieurs sérotypes d'ED3. La discrimination par ED3 entre sérums infectés par le DENV homotypique et sérums non-infectés variait avec le sérotype dans l'ordre décroissant DENV1 >DENV2 >DENV3 >DENV4. Le domaine ED3 de DENV1 se comportait comme un antigène universel pour la détection des IgMs contre les quatre sérotypes de DENV. Certains sérotypes d'ED3 discriminaient entre IgMs dirigés contre les DENVs homotypiques et hétérotypiques. Ces données permettront de mieux comprendre la réponse immunitaire et la protection contre DENV de type IgM puisqu'ED3 est utilisé comme antigène dans des tests diagnostiques et comme immunogène dans des vaccins candidats (en coll. avec Ph. Dussart) (54).

J'ai contribué à l'évaluation réussie d'un vaccin contre la dengue, basé sur un virus hybride entre le vaccin vivant atténué de la rougeole et des domaines minimaux des protéines prM et E pour les quatre sérotypes du virus de la dengue (en coll. avec F. Tangy) (55, 56).

Récepteurs de *Flavivirus*

La Protéine Ribosomale SA (RPSA ou LamR1) appartient au ribosome mais est également un récepteur membranaire pour la laminine, des facteurs de croissance, le prion, des agents pathogènes et l'anticancéreux épigallocatéchine-gallate (EGCG, un constituant du thé vert). RPSA contribue à la traversée de la barrière hémato-encéphalique par des virus et des bactéries neurotropes, et est un marqueur de métastases. La protéine RPSA humaine inclut un domaine N-terminal, qui est homologue aux protéines ribosomales S2 procaryotes, et une extension C-terminale, qui est conservée chez les vertébrés. Nous avons montré que le domaine-N se déplie suivant un équilibre entre trois états monomériques, que l'intermédiaire de dépliement est prédominant à la température corporelle de 37 °C, et que le domaine-C est intrinsèquement désordonné (57).

Nous avons construit des dérivés recombinants de RPSA et quantifié leurs interactions avec des ligands par des méthodes immunochimiques et spectrofluorimétriques in vitro. Ces études ont montré que les deux domaines N- et C-terminaux de RPSA fixaient la laminine avec des

constantes de dissociation (K_d) de 300 nM. L'héparine se liait uniquement au domaine N-terminal et entrait en compétition avec le domaine C-terminal négativement chargé pour la liaison à la laminine. Ainsi, le domaine C-terminal mimait l'héparine. L'EGCG se liait uniquement au domaine N-terminal, avec un K_d de 100 nM. Les domaines ED3 issus des protéines d'enveloppe du virus de la fièvre jaune et des sérotypes 1 et 2 du virus de la dengue se liaient préférentiellement au domaine C-terminal, tandis que celui issu du virus du Nil Occidental se liait seulement au domaine N-terminal. Cette approche quantitative in vitro pourrait aider à identifier les mécanismes d'action de RPSA et ainsi à lutter contre le cancer et certains agents infectieux (58). Notre travail sur RPSA/LamR1 a résolu certains paradoxes de la littérature sur cette protéine, introduit des méthodes quantitatives pour son étude et clarifié cette dernière.

Les cellules tueuses naturelles (NK cells, natural killer cells) contribuent à la réponse immunitaire innée. Le récepteur NKp44 est présent à la surface des cellules NK et fait partie des activateurs de ces cellules. Nous avons étudié l'interaction entre les cellules NK et deux *Flavivirus,* les virus de la dengue (DENV) et du Nil Occidental (WNV). Nous avons montré que le récepteur NKp44 participait à l'activation des cellules NK par ces deux virus en interagissant directement avec leur protéine E, et plus spécifiquement avec le domaine ED3 dans le cas du WNV. L'activation des cellules NK requérait seulement leur exposition au virus et non leur infection (en coll. avec A. Porgador, Israel) (59).

Structure de la nucléocapside du virus respiratoire syncytial (RSV)
J'ai contribué à la résolution de la structure de la nucléocapside hélicale du RSV, le plus important pathogène du tractus respiratoire inférieur chez l'enfant. La structure cristalline à 3 Å de résolution consistait en un disque qui comportait un ARN aléatoire et 10 protomères de la nucléoprotéine (en coll. avec F. Rey) (60).

Biocapteurs fluorescents autonomes
J'ai développé des approches originales pour transformer tout élément d'une famille naturelle ou artificielle de protéines affines d'antigènes (AgBP) en biocapteur fluorescent autonome (FA). Elles consistent à introduire un résidu unique de cystéine au voisinage du paratope de l'AgBP puis à coupler chimiquement un fluorophore solvatochromique à cette cystéine. La fixation de l'antigène protège le groupement fluorescent contre une extinction par le solvant et résulte en une variation de fluorescence. Nous avons décrit et validé des règles de conception pour choisir le site de couplage, basées soit sur la structure tridimensionnelle du complexe entre AgBP et antigène lorsqu'elle est connue (61, 62), soit sur des données de mutagenèse lorqu'elle est inconnue (63, 64), avec un fort taux de succès. Nous avons défini théoriquement la sensibilité des biocapteurs FA et montré que leur sensibilité et leur intervalle dynamique peuvent être améliorés par design moléculaire (65). Nous avons validé ces approches avec des anticorps et des protéines artificielles, soit des protéines à domaines répétés d'ankyrines (DARPin; en coll. avec A. Plückthun, Suisse) soit des protéines à OB-fold (Affitin ou Nanofitin; en coll. avec F. Pecorari). Ces protéines artificielles ont d'excellentes propriétés de production recombinante et de stabilité. Les biocapteurs FA ont des applications potentielles en recherche, santé, environnement, défense et dans l'industrie.

Logique du langage musical
Le but de mes recherches musicales consiste à libérer l'harmonie des couches inutiles de complexité qui se sont accumulées au cours des siècles, et à proposer une nouvelle logique du langage musical. Les résultats que j'ai démontrés, en particulier le Théorème de parsimonie, sont valides dans des contextes divers, musicaux ou non. Ils apportent (i) de nouvelles

propositions en théorie des ensembles, leurs suites et leur combinatoire; et (ii) une approche simple et pratique pour créer de nouvelles harmonies et progressions d'accords non seulement dans le tempérament égal de douze sons mais aussi dans des tempéraments inégaux ou dans des systèmes microtonaux (66, 67).

Références

1. Bedouelle, H., and Hofnung, M. (1982) *Mol Gen Genet* **185**, 82-87
2. Bedouelle, H., Schmeissner, U., Hofnung, M., and Rosenberg, M. (1982) *J Mol Biol* **161**, 519-531
3. Bedouelle, H. (1983) *J Mol Biol* **170**, 861-882
4. Bedouelle, H. (1993) *J Mol Biol* **230**, 704-708
5. Duplay, P., Bedouelle, H., Fowler, A., Zabin, I., Saurin, W., et al. (1984) *J Biol Chem* **259**, 10606-10613
6. Bedouelle, H., Bassford, P. J., Jr., Fowler, A. V., Zabin, I., Beckwith, J., et al. (1980) *Nature* **285**, 78-81
7. Bedouelle, H., and Hofnung, M. (1981) *Prog Clin Biol Res* **63**, 399-403
8. Bedouelle, H., and Duplay, P. (1988) *Eur J Biochem* **171**, 541-549
9. Duplay, P., Bedouelle, H., Szmelcman, S., and Hofnung, M. (1985) *Biochimie* **67**, 849-851
10. Duplay, P., Szmelcman, S., Bedouelle, H., and Hofnung, M. (1987) *J Mol Biol* **194**, 663-673
11. Blondel, A., and Bedouelle, H. (1990) *Eur J Biochem* **193**, 325-330
12. Bregegere, F., Schwartz, J., and Bedouelle, H. (1994) *Protein Eng* **7**, 271-280
13. Rondard, P., Bregegere, F., Lecroisey, A., Delepierre, M., and Bedouelle, H. (1997) *Biochemistry* **36**, 8954-8961
14. Bedouelle, H., Renard, M., Belkadi, L., and England, P. (2002) *Res Microbiol* **153**, 395-398
15. Blondel, A., and Bedouelle, H. (1991) *Protein Eng* **4**, 457-461
16. Blondel, A., Nageotte, R., and Bedouelle, H. (1996) *Protein Eng* **9**, 231-238
17. Carter, P., Bedouelle, H., and Winter, G. (1985) *Nucleic Acids Res* **13**, 4431-4443
18. Carter, P., Bedouelle, H., and Winter, G. (1986) *Proc Natl Acad Sci U S A* **83**, 1189-1192
19. Bedouelle, H., and Winter, G. (1986) *Nature* **320**, 371-373
20. Labouze, E., and Bedouelle, H. (1989) *J Mol Biol* **205**, 729-735
21. Bedouelle, H. (1990) *Biochimie* **72**, 589-598
22. Bedouelle, H., Guez-Ivanier, V., and Nageotte, R. (1993) *Biochimie* **75**, 1099-1108
23. Fersht, A. R., Knill-Jones, J. W., Bedouelle, H., and Winter, G. (1988) *Biochemistry* **27**, 1581-1587
24. Bedouelle, H., Guez, V., Vidal-Cros, A., and Hermann, M. (1990) *J Bacteriol* **172**, 3940-3945
25. Vidal-Cros, A., and Bedouelle, H. (1992) *J Mol Biol* **223**, 801-810
26. Bedouelle, H., and Nageotte, R. (1995) *Embo J* **14**, 2945-2950
27. Guez-Ivanier, V., and Bedouelle, H. (1996) *J Mol Biol* **255**, 110-120
28. Jermutus, L., Guez, V., and Bedouelle, H. (1999) *Biochimie* **81**, 235-244
29. Guez, V., Nair, S., Chaffotte, A., and Bedouelle, H. (2000) *Biochemistry* **39**, 1739-1747
30. Pintar, A., Guez, V., Castagne, C., Bedouelle, H., and Delepierre, M. (1999) *FEBS Lett* **446**, 81-85
31. Guijarro, J. I., Pintar, A., Prochnicka-Chalufour, A., Guez, V., Gilquin, B., et al. (2002) *Structure* **10**, 311-317

32. Gaillard, C., and Bedouelle, H. (2001) *Biochemistry* **40**, 7192-7199
33. Bedouelle, H. (2005) Tyrosyl-tRNA synthetases. in *The aminoacyl-tRNA synthetases* (Ibba, M., Francklyn, C., and Cusack, S. eds.), Landes Bioscience. pp 111-124
34. Bedouelle, H. (2016) *Biochimie* **121**, 29-37
35. Park, Y. C., Guez, V., and Bedouelle, H. (1999) *J Mol Biol* **286**, 563-577
36. Monsellier, E., and Bedouelle, H. (2005) *Protein Eng Des Sel* **18**, 445-456
37. Park, Y. C., and Bedouelle, H. (1998) *J Biol Chem* **273**, 18052-18059
38. Guez-Ivanier, V., Hermann, M., Baldwin, D., and Bedouelle, H. (1993) *J Mol Biol* **234**, 209-221
39. Monsellier, E., and Bedouelle, H. (2006) *J Mol Biol* **362**, 580-593
40. Zidane, N., Dussart, P., Bremand, L., Villani, M. E., and Bedouelle, H. (2013) *Protein Eng Des Sel* **26**, 389-399
41. England, P., Bregegere, F., and Bedouelle, H. (1997) *Biochemistry* **36**, 164-172
42. England, P., Nageotte, R., Renard, M., Page, A. L., and Bedouelle, H. (1999) *J Immunol* **162**, 2129-2136
43. Guermonprez, P., England, P., Bedouelle, H., and Leclerc, C. (1998) *J Immunol* **161**, 4542-4548
44. Rondard, P., Goldberg, M. E., and Bedouelle, H. (1997) *Biochemistry* **36**, 8962-8968
45. Laffly, E., Pelat, T., Cedrone, F., Blesa, S., Bedouelle, H., et al. (2008) *J Mol Biol* **378**, 1094-1103
46. Pelat, T., Bedouelle, H., Rees, A. R., Crennell, S. J., Lefranc, M. P., et al. (2008) *J Mol Biol* **384**, 1400-1407
47. Bedouelle, H., Belkadi, L., England, P., Guijarro, J. I., Lisova, O., et al. (2006) *Febs J* **273**, 34-46
48. Thullier, P., Demangel, C., Bedouelle, H., Megret, F., Jouan, A., et al. (2001) *J Gen Virol* **82**, 1885-1892
49. Lisova, O., Hardy, F., Petit, V., and Bedouelle, H. (2007) *J Gen Virol* **88**, 2387-2397
50. Cockburn, J. J., Navarro Sanchez, M. E., Fretes, N., Urvoas, A., Staropoli, I., et al. (2012) *Structure* **20**, 303-314
51. Lisova, O., Belkadi, L., and Bedouelle, H. (2014) *J Mol Recognit* **27**, 205-214
52. Bedouelle, H., and Hofnung, M. (1978) *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* **287**, 891-894
53. Hermann, M., Chaude, O., Weill, N., Bedouelle, H., and Hofnung, M. (1980) *Mutat Res* **77**, 327-339
54. Zidane, N., Dussart, P., Bremand, L., and Bedouelle, H. (2013) *BMC Infect Dis* **13**, 302
55. Brandler, S., Lucas-Hourani, M., Moris, A., Frenkiel, M. P., Combredet, C., et al. (2007) *PLoS Negl Trop Dis* **1**, e96
56. Brandler, S., Ruffie, C., Najburg, V., Frenkiel, M. P., Bedouelle, H., et al. (2010) *Vaccine* **28**, 6730-6739
57. Ould-Abeih, M. B., Petit-Topin, I., Zidane, N., Baron, B., and Bedouelle, H. (2012) *Biochemistry* **51**, 4807-4821
58. Zidane, N., Ould-Abeih, M. B., Petit-Topin, I., and Bedouelle, H. (2013) *Biosci Rep* **33**, 113-124
59. Hershkovitz, O., Rosental, B., Rosenberg, L. A., Navarro-Sanchez, M. E., Jivov, S., et al. (2009) *J Immunol* **183**, 2610-2621
60. Tawar, R. G., Duquerroy, S., Vonrhein, C., Varela, P. F., Damier-Piolle, L., et al. (2009) *Science* **326**, 1279-1283
61. Renard, M., Belkadi, L., Hugo, N., England, P., Altschuh, D., et al. (2002) *J Mol Biol* **318**, 429-442

62. Brient-Litzler, E., Pluckthun, A., and Bedouelle, H. (2010) *Protein Eng Des Sel* **23**, 229-241
63. Renard, M., Belkadi, L., and Bedouelle, H. (2003) *J Mol Biol* **326**, 167-175
64. Miranda, F. F., Brient-Litzler, E., Zidane, N., Pecorari, F., and Bedouelle, H. (2011) *Biosens Bioelectron* **26**, 4184-4190
65. Renard, M., and Bedouelle, H. (2004) *Biochemistry* **43**, 15453-15462
66. Bedouelle, H. (2023). *Journal of Mathematics and Music*, DOI: 10.1080/17459737.2023.2166136.
67. Bedouelle, H. (2023). *Journal of Mathematics and Music*, DOI: 10.1080/17459737.2023.2244480.

2 - ENSEIGNEMENT, FORMATION ET DIFFUSION DE LA CULTURE SCIENTIFIQUE

Conférences d'enseignement

2004: "Ingénierie des anticorps" (3 h) Master Recherche M2, Muséum National d'Histoire Naturelle.

2003-2004: "Ingénierie des anticorps" (4 h/an), Ecole des Mines de Paris.

2002: "Génie génétique et microbiologie des hydrocarbures" (3 h) Conférence du Collège doctoral, Ecole Nationale Supérieure du Pétrole et des Moteurs (ENSPM) - Institut Français du Pétrole (IFP), Rueil-Malmaison.

2000-2002: "Ingénierie des anticorps" (3 h/an), DEA: "Structure, fonction et ingénierie des protéines", Univ. Paris 6, 7 et 11 et Ecole Polytechnique.

1995-2000, 2004: "Ingénierie des protéines" (3 h/an), Magistère de l'ENS Ulm, Paris.

1991: "L'ingénierie des protéines: créer pour comprendre", Cours de microbiologie générale, Institut Pasteur, Paris.

1991: "Ingénierie des protéines", DESS "Assurance, sécurité et conformité de bioproduits", UFR des Sciences médicales et pharmaceutiques, Université d'Angers.

1989: "Mutagenèse in vitro et génie des protéines", 1ère année d'enseignement à l'Institut National Agronomique Paris-Grignon.

1986: "Site directed mutagenesis", EMBO practical course on "Changes in DNA structure during activation of transcription", Institut Pasteur, Paris, 18-27 sept.

1979, 1980 et 1981: "Génie génétique", Enseignement complémentaire des Ingénieurs-élèves des Mines, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Paris.

1980 et 1982: "Mutagenèse dirigée", Cours de Microbiologie Générale, Institut Pasteur, Paris.

Cours pratiques

1999 (2-22 février): Responsable de trois semaines de conférences et travaux pratiques sur le thème: "Exploration fonctionnelle du site de fixation d'un anticorps par des méthodes d'ingénierie des protéines", Cours de Biochimie des Protéines, Institut Pasteur, Paris.

1985 (9-13 déc): Responsable d'une semaine de conférences et travaux pratiques sur la "Mutagenèse dirigée par oligonucléotides", Cours de Microbiologie Générale, Institut Pasteur.

1985 (3-9 nov): Démonstrateur au cours pratique EMBO/EMBL "Site directed mutagenesis", Heidelberg, RFA.

1984 (13-22 sept): Démonstrateur au cours pratique EMBO/EMBL "Site directed mutagenesis", Heidelberg, RFA.

Publication de manuels

Carter, P., Bedouelle, H., Waye, M.M.Y. & Winter, G. (1985) Oligonucleotide site-directed mutagenesis in M13: an experimental manual. Anglian Biotechnology Ltd Publisher (Colchester, UK) 30p.

Bedouelle, H. (1988) In: Mutagenèses et protéines - enseignement théorique (Hermann:Paris) pp 269-282. ISBN 2-7056-1422-2.

Carter, P., Bedouelle, H., Waye, M.M.Y. & Winter, G. (1988) In: Mutagenèses et protéines - enseignement pratique (Hermann:Paris) pp 89-121. ISBN 2-7056-1423-0.

Organisation de conférences

Membre du comité d'organisation de la Réunion "Reconnaissances macromoléculaires dans le contrôle et l'exécution du cycle traductionnel", Société française de biochimie et biologie moléculaire, Palaiseau, 4-6 déc 1996.

Co-organisateur des Journées du Département de Biochimie et Génétique Moléculaire, 3-4 avr 1996, Institut Pasteur, Paris.

Organisateur et co-président de la session "Protein engineering" du 6th International symposium on Genetics of industrial microorganisms, 12-18 août 1990, Strasbourg, France.

Encadrement de stagiaires pré-doctoraux

David Baldwin	02/89 - 06/89	Nationalité américaine.
Laurent Carrez	06/00 - 09/00	Maîtrise, Univ. Paris 6
Nelly Failloux	05/99 - 08/99	Maîtrise, Univ. Paris 6.
Catherine Guynet	06/02 - 08/02	Magistère 1° année, Univ. Paris 11.
	02/03 – 06/03	Magistère 2° année, Univ. Paris 11.
Lutz Jermutus	07/93 - 08/93	Ec. Sup. Biotechnologie Strasbourg.
Elodie Monsellier	04/00 - 06/00	ENS Ulm
Anne-Laure Page	04/97 - 06/97	Ec. Polytechique.
Martial Renard	07/96 - 08/96	ENS Ulm.
Pascale Vignaud	03/91 - 09/91	INA Paris-Grignon.

Direction de 15 DEA ou Master 2

Pascale DUPLAY: DEA de Biochimie, Université Paris 7, Sept 1983, mention TB.
Séquence du gène *malE* qui code pour la protéine affine du maltose chez *Escherichia coli*.
Directeur: H. Bedouelle

Pierre MARTINEAU: DEA de Biochimie, Université Paris 7, Sept 1986, mention B.
Etude des relations structure-fonction de la protéine affine pour le maltose: changement par mutagenèse dirigée des résidus tryptophanes.
Directeurs: H. Bedouelle & S. Szmelcman.

Eric LABOUZE: DEA de Biochimie, Université Paris 7, Sept 1986, mention B.
La tyrosyl-tRNA synthétase et $tRNA^{Tyr}$ engagent de nouveaux contacts lorsque le complexe va vers l'état de transition: identification des résidus impliqués par génie des protéines.
Directeur: H. Bedouelle

Arnaud BLONDEL: DEA de Biochimie, Université Paris 7, Sept 1988, mention B.
Construction, production, exportation et purification d'un hybride entre la protéine affine du maltose et le produit du gène 5 du phage M13.
Directeur: H. Bedouelle

Valérie GUEZ: DEA de Biochimie, Université Paris 7, Sept 1990, mention B.
Etude d'hybrides entre les tyrosyl-tRNA synthétases d'*Escherichia coli* et de *Bacillus stearothermophilus*.
Directeur: H. Bedouelle

Philippe RONDARD: DEA de Biochimie, Université Paris 7, Sept 1993, mention B.
Analyse génétique de la reconnaissance entre antigène et anticorps: contributions de la structure secondaire et des chaînes latérales d'un épitope protéique.
Directeurs: H. Bedouelle & F. Brégégère

Maja BUMKE: DEA "Structure, Fonction et Ingénierie des Protéines", Université Paris 7, Sept 1998, mention B.
Amélioration de l'affinité de l'anticorps anti-dengue 4E11 en vue d'applications thérapeutiques.
Directeurs: H. Bedouelle & P. England

Martial RENARD: DEA "Structure, Fonction et Ingénierie des Protéines", Université Paris 6, Sept 1999, mention B.
Construction de biocapteurs à partir de fragments d'anticorps; amélioration in vitro de la stabilité de fragments d'anticorps.
Directeurs: H. Bedouelle & P. England.

Carole GAILLARD: DEA de Biologie Cellulaire et Moléculaire, Université Paris 6, Sept 1999, mention B.
Flexibilité structurale et reconnaissance du $tRNA^{Tyr}$ chez la tyrosyl-ARNt synthétase de *Bacillus stearothermophilus*.
Directeur: H. Bedouelle.

Emmanuel ROSSY: DEA "Structure, Fonction et Ingénierie des Protéines", Université Paris 11, Sept 2000, mention AB.
Ingénierie de l'anticorps 4E11 dirigé contre le virus de la dengue: maturation d'affinité in vitro.
Directeurs: H. Bedouelle & P. England.

Elodie MONSELLIER: DEA "Structure, Fonction et Ingénierie des Protéines", Université Paris 7, Juil 2002, Mention TB.
Amélioration de la stabilité d'anticorps recombinants.
Directeur: H. Bedouelle.

Vincent PETIT: Master 2 recherche IMVI (Infectiologie: Microbiologie, Virologie, Immunologie), spécialité "Virologie fondamentale", Univ. Paris 7, Juin 2005, mention TB.
Cartographie fine d'un épitope discontinu, neutralisant, et spécifique des virus de la dengue.
Directeur: H. Bedouelle

Kevin DARBANDI-TEHRANI: Master 2 recherche IMVI (Infectiologie: Microbiologie, Virologie, Immunologie), spécialité "Virologie fondamentale", Université Paris 6, Juin 2006, mention TB.
Caractérisation d'un épitope discontinu, neutralisant et spécifique des virus de la dengue.
Directeur: H. Bedouelle.

Aurélie PICARD: Master 2 recherche SPGF (Structure, Protéome et Génomique Fonctionnelle), spécialité "Structure, Fonction et Ingénierie des Protéines", Université Paris 7, Juin 2007, mention B.
Expression recombinante de la Protéine Ribosomale SA humaine, un récepteur membranaire du virus de la dengue.
Directeur: H. Bedouelle.

Mohamed OULD-ABEIH: Master 2 recherche en Biochimie, spécialité "Protéomique structurale et fonctionnelle", Université Paris 6, Juin 2009, mention B..
Etude du récepteur humain de la laminine (LamR1), une protéine multifonctionnelle.
Directeur: H. Bedouelle

Direction de 9 thèses de doctorat
Arnaud BLONDEL: Thèse de doctorat de l'Université Paris 7, soutenue le 2 juillet 1992, mention Très Honorable.
Etude et ingénierie de motifs peptidiques responsables de la dimérisation de protéines régulatrices.

Valérie GUEZ-IVANIER: Thèse de doctorat de l'Université Paris 7, soutenue le 14 juin 1994, mention Très Honorable.
Analyse de la stabilité et du désordre structural de la tyrosyl-tRNA synthétase de *Bacillus stearothermophilus,* au moyen de protéines hybrides.

Philippe RONDARD: Thèse de doctorat de l'Université Paris 7, soutenue le 2 avril 1998, mention Très Honorable.
Réactivité croisée d'un anticorps monoclonal vis-à-vis d'une protéine et d'un undécapeptide: comparaison des mécanismes de reconnaissance par une approche mutationnelle.

Young-Chul PARK: Thèse de doctorat de l'Université Paris 7, soutenue le 20 novembre 1998, mention Très Honorable.
Stabilité d'une protéine dimérique complexe: la tyrosyl-ARNt synthétase.

Martial RENARD: Thèse de doctorat de l'Université Paris 6, soutenue le 9 janvier 2003, mention Très Honorable.
Construction de biocapteurs à partir de fragments d'anticorps.

Elodie MONSELLIER: Thèse de doctorat de l'Université Paris 7, soutenue le 13 Avril 2006, mention Très Honorable.
Stabilité des anticorps recombinants: mesure, amélioration, applications.

Elodie BRIENT-LITZLER: Thèse de doctorat de l'Université Paris 6, soutenue le 16 Janvier 2009, mention Très Honorable.
Biocapteurs fluorescents autonomes dérivés d'ankyrines artificielles et bioconjugués pour le diagnostic précoce d'infections flavivirales.

Mohamed OULD-ABEIH: Thèse de doctorat de l'Université Paris 7, soutenue le 26 Septembre 2012, mention Très Honorable.
Etude de la Protéine Ribosomale SA humaine, un récepteur membranaire de la laminine, d'anticancéreux et d'agents infectieux.

Nora ZIDANE: Thèse de doctorat de l'Université Paris 7, soutenance le 26 Septembre 2013.
Remaniements de la protéine d'enveloppe virale et de ses domaines pour la détection des infections à Flavivirus et l'étude d'interactions avec ses récepteurs

Encadrement de post-doctorants
Valérie GUEZ: Boursière de la Fondation Roux, 01/11/93 - 31/12/95
Stabilité et repliement de tyrosyl-ARNt synthétases bactériennes

Patrick ENGLAND: Boursier de la Fondation Roux, 01/04/94 - 31/12/96
Mécanismes de reconnaissance entre anticorps et antigènes

Agathe URVOAS: contrat DGA - Ministère de la Défense; 01/09/03 - 10/10/05
Optimisation d'anticorps neutralisant des agents pathogènes.

Olesia LISOVA: pays d'origine, Ukraine; Marie Curie Intra-European Fellowship 01/03/04 - 28/02/06; sur contrat CE 01/03/06 - 28/02/08.
Molecular mechanism of protection by antibodies against the dengue virus and their engineering for therapy.

Frédéric MIRANDA: sur contrat de Recherche Exploratoire et Innovation (REI), DGA - Ministère de la Défense; 01/02/09 - 30/09/10.
Etude et mise en oeuvre de biocapteurs fluorescents sous forme de biopuces.

Toufik ABACHE: sur contrat de Recherche Exploratoire et Innovation (REI), DGA - Ministère de la Défense; 19/10/09 - 18/08/10.
Etude et mise en oeuvre de biocapteurs fluorescents sous forme de biopuces.

Isabelle PETIT-TOPIN: contrat CNRS-INEE; 01/12/09-30/11/10.
Protection par les anticorps contre le virus de la dengue: mécanisme et applications diagnostiques, thérapeutiques et épidémiologiques

Direction d'ingénieurs et techniciens

Laurent Belkadi	05/99 - 08/04	IE2 au CNRS
Roland Nageotte	07/90 - 05/99	Ingénieur à l'Institut Pasteur
Nora Zidane	04/08 - 06/12	Technicienne supérieure à l'Institut Pasteur

Direction de chercheurs

François Brégégère	09/88 - 12/96	DR2 CNRS
Patrick England	04/94 - 12/03	Chargé de recherche Institut Pasteur (ENS-Ulm)
Valérie Guez	09/89 - 12/98	Assistante de recherche à l'Institut Pasteur
Florence Hardy	03/03 - 08/04	Maître de conférence, Univ. de Cergy-Pontoise
Monique Hermann	10/86 - 03/89	Chercheur à l'Institut Français du Pétrole
Joëlle Thillet	12/89 - 11/90	CR1 à l'INSERM
Anne Vidal-Cros	10/88 - 09/90	CR2 au CNRS

Maria-Elena Villani 03/12 - 01/13 Chercheur à l'ENEA (Italie)

Tutorat d'étudiants en thèse dans d'autres laboratoires
Simon D'ARCHIVIO: chez P. Minoprio; 2010-13
Ana Cristina SOTOMAYOR PEREZ: chez D. Ladant; 2008-10.
Celia CAILLET: chez M. Delepierre; 2004-07
Stephan PELLENZ: chez B. Dujon; 2003-05
Laetitia VINCENZINI: chez C. Braun-Breton; 2002-05
Juan-Carlos PIZARRO: chez G. Bentley; 1999-2001.
Karen MARTINEZ: chez J. P. Changeux; 1999-2000.
Marc LECUIT: chez P. Cossart; 1997-2001.
Maria-Helena SILVA-FILHA: chez M. Lecadet; 1997-99.

Participation à des jurys de thèses et habilitations
Delin ZHU: Université Paris 7, 25 avril 1989 (rapporteur).
Françoise LENFANT: INSAT de Toulouse, 19 Sept 1991.
Arnaud BLONDEL: Université Paris 7, 2 juillet 1992 (directeur de thèse).
Valérie GUEZ-IVANIER: Université Paris 7, 14 juin 1994 (directeur de thèse).
Ahmed BELMOUDEN: Université Paris 6, 20 sept 1994 (rapporteur).
Frédéric PECORARI: Université de Paris Sud-Orsay, 8 mars 1995 (rapporteur)
Jean Marie DUPRET: Université Paris 7, 14 mai 1996 (HDR; rapporteur)
William DALL'ACQUA: Université Paris 7, 14 novembre 1996 (rapporteur).
Isabelle GUILLOUARD: Université Paris 7, 30 mai 1997.
Philippe RONDARD: Université Paris 7, 2 avril 1998 (directeur de thèse).
Eric BERTHONNEAU: Université Paris XI-Orsay, 9 avril 1998.
Hubert D. BECKER: Université Louis Pasteur de Strasbourg, 18 Sept 1998 (rapporteur).
Young-Chul PARK: Université Paris 7, 20 novembre 1998 (directeur de thèse).
Martine MAYER: Université Paris Sud-Orsay, 3 juin 1999 (rapporteur).
Nathalie GERMAIN: Université Paris 6, 4 novembre 1999 (rapporteur).
Lutz JERMUTUS: Universität Zürich, 30 mars 2000 (rapporteur).
Stéphanie ANTIL-DELBEKE: Université Paris 5, 12 octobre 2000 (rapporteur).
Pierre FECHTER, Université Louis Pasteur Strasbourg I, 14 février 2001 (rapporteur).
Chang-Hoon NAM, Université de Technologie de Compiègne, 27 avril 2001 (rapporteur).
Juan Carlos PIZARRO: Université Paris Sud-Orsay, 22 novembre 2001.
Daniel U. CHRIST: University of Cambridge and Trinity College, 26 mars 2003 (rapporteur).
Joëlle RUDINGER: Université Louis Pasteur de Strasbourg, 4 avril 2003 (HDR, rapporteur).
Elodie MONSELLIER: Université Paris 7, 13 avril 2006 (directeur de thèse).
Cédric MAGIS: Muséum National d'Histoire Naturelle, 23 février 2007 (rapporteur).
Elodie BRIENT-LITZLER: Université Paris 6, 16 janvier 2009 (directeur de thèse).
Mathieu CINIER: Université de Nantes, 26 octobre 2009 (Président).
Philippe CUNIASSE: Université de Paris-Sud 11, 5 nov 2010 (HDR, rapporteur).
Mohamed OULD-ABEIH: Université Paris 7, 26 septembre 2012 (directeur de thèse).
Nora ZIDANE: Université Paris 7, 26 septembre 2013 (directeur de thèse).

Rencontres avec des publics non-spécialisés, portes ouvertes
1992: Conférence sur la "Mutagenèse dirigée", Université inter-âges, Versailles.
1999 (29-30 mai): Participation aux journées portes ouvertes de l'Institut Pasteur.

Publication dans des revues de vulgarisation

Bedouelle, H. (1987) Quelques principes pour la modification et la conception de protéines. *Biofutur,* Nov 1987, 81-82.

Bedouelle, H. (1988) Mutagenèse dirigée et génie des protéines. *La Jaune et la Rouge* (numéro spécial " Les sciences de la vie"), 436, 54-57.

Bedouelle, H. (1988) L'ingénierie des protéines. *Annales des Mines* (numéro spécial "Les biotechnologies"), Oct-Nov 1988, 26-32.

Bedouelle, H., England, P., Martineau, P., Minard, P., Sodoyer, R. et le groupe de travail "Evolution moléculaire dirigée du club Crin Biotechnologies (2001) L'évolution dirigée des molecules: la diversité moléculaire passée au crible. *Biofutur,* 214 (Sept 2001), 46-51.

Site Web scientifique

depuis 04/2008: Construction et maintien d'un site Web sur mon activité scientifique à l'URL http://hugues.bedouelle.free.fr.

3 - TRANSFERT TECHNOLOGIQUE, RELATIONS INDUSTRIELLES ET VALORISATION

Sept Familles de brevets internationaux

Voir liste complète au § 6: "Production scientifique".
Sur les sujets suivants:
- Expression et purification de protéines étrangères par fusion avec la protéine MalE d'*E. coli*.
- Construction de biocapteurs fluorescents autonomes à partir d'anticorps et de familles artificielles de protéines affines d'antigènes.
- Développement de vaccins contre les infections à flaviviridae.
- Nouveaux tests sérologiques précoces des infections à flavivirus.

Contrats

2011-13. "Deciphering the role of Human OAS gene family in the pathogenesis of arbovirus infection (ARBOAS)". Programme Blanc International 2010 de l'ANR, participant, 45'000 Euros.

2009-2010. "Development of serologic diagnostic tools to differentiate antibody responses to wild yellow fever viruses from the antibody response to the vaccine yellow fever strain (17-D). Programme de Recherche Transversale PTR N° 297, Institut Pasteur, participant, 24'000 EurosHT + 12 mois d'ingénieur.

2008-2010. "Etude et mise en oeuvre de biocapteurs fluorescents autonomes sous forme de biopuces". Contrat de recherche N° 2008.34.0010 avec la DGA/MRIS, coordinateur, 128'170 EurTTC.

2008-2009. "Multi-parameter and high throughput diagnostic platform for viral hemorrhagic fevers". Programme de Recherche Transversale PTR N° 273, Institut Pasteur, participant, 30'250 EurosHT + 18 mois d'ingénieur.

2008-2009: "Biocapteurs fluorescents autonomes: généralisation à des familles artificielles de protéines affines d'antigènes". Direction des applications de la recherche et des relations industrielles, Institut Pasteur; responsable, 18'000 EurHT.

2005-2008: "Innovative diagnostic tools and therapeutic approaches for dengue disease". Workpackage 3: "Ligand binding molecules for dengue diagnosis". Contrat N° FP6-2003-INCO-DEV2 No 517711, European Commission, Research DG; responsable du WorkPackage 3, 130'000 EurosTTC. URL: http://www.denframe.org.

2004-2007: Etude de candidats vaccins et nouvelles cibles thérapeutiques concernant 3 agents des risques biologiques provoqués et naturels (paludisme, shigellose, charbon) et diagnostic rapide à l'aide d'immunoconjugués fluorescents. Poste 4: Immuno-conjugués fluorescents autonomes: nouveaux supports pour leur immobilisation sous forme de puces, validation avec un anticorps anti-dengue. Contrat N° 04.34.025, DGA, Ministère de la Défense, signature 09/04, participant, 45'000 EurosTTC.

2004-2006: Molecular mechanism of protection by antibodies against the dengue virus and their engineering for therapy. Post-doctoral Marie Curie Intra-European Fellowship pour le

Dr. Olesia Lisova, contrat N° MEIF-CT-2003-501066, European Commission, Research DG, signature 28/01/04, 150'804 EurTTC.

2003-2005: Nouveaux supports pour la fabrication de puces à protéines, permettant un ancrage contrôlé et une détection directe. CNRS - Programme Protéomique et génie des protéines, notification 09/07/03, participant, 10'000 EurHT.

2003-2005: Etude d'anticorps neutralisants les toxines de l'anthrax et du botulisme. Poste 3: Optimisation d'anticorps neutralisant des agents pathogènes. Contrat N° 01.34.062.00.470.75.65, DGA, Ministère de la Défense; signature, 03/06/03, participant, 182'952 EurosTTC.

09/05-02/06: Amélioration de la stabilité d'anticorps recombinants en vue d'applications diagnostiques et thérapeutiques. Bourse attribuée à E. Monsellier par la Ligue Nationale contre le Cancer, pour compléter sa thèse de doctorat; 7'500 Eur.

2002-2004: Développement d'immuno-conjugués fluorescents: généralisation à des anticorps de structure inconnue; Subvention N° 20216/DSP/SREA/F, DGA, Ministère de la Défense; signature, 16/07/02; sous-contractant, 30'490 EurosTTC.

09-12/2002: Construction de biocapteurs à partir de fragments d'anticorps. Subside attribué à M. Renard par la Fondation pour la Recherche Médicale, pour compléter sa thèse de doctorat; 3'750 Eur.

2001-2003: Développement de nouveaux traitements thérapeutiques pour les infections respiratoires au moyen d'anticorps délivrés au niveau des surfaces muqueuses. Programme de Recherche Transversale PTR N° 67, Institut Pasteur; 19'000 EurosHT.

1999-2001: "Développement d'une nouvelle génération de réactifs immunochimiques: les biocapteurs moléculaires". Marché N° 99.34.043 avec la DGA, Ministère de la Défense: participant, 194'000 FHT.

1998-1999: Programme de Recherche Fondamentale en Microbiologie, Maladies Infectieuses et Parasitaires du MERT: "Développement d'une nouvelle génération de réactifs immuno-chimiques: les biocapteurs moléculaires"; participant, 100'000 FHT.

1998: Contrat d'incitation à la recherche en vue d'applications de l'Institut Pasteur: "Maturation in vitro d'un anticorps neutralisant dirigé contre le virus de la dengue pour des traitements préventifs ou curatifs"; 100'000 FHT.

1992: "Reconnaissance et réactivité entre ARN et protéines". Action de l'Interface Chimie-Biologie du CNRS, participant, 50'000 FHT.

1991: "Purification et étude de domaines protéiques fonctionnels par fusion à la protéine affine du maltose d'E. coli". Subvention de fonctionnement de la Ligue Nationale contre le Cancer, 80'000 F.

1991: "Purification de fragments F_v et F_{ab} d'immunoglobulines par fusion avec la protéine affine du maltose d'*Escherichia coli*". Contrat d'aide à la recherche et au développement avec l'Institut Pasteur, 60'000 FHT.

1986-1991: Convention de recherche avec l'Institut Français du Pétrole dans le domaine de l'Ingénierie des protéines. 565'000 FHT (+ financement d'un thésard 36'414 FHT pour la 1ère année).

1987-1988: Aide du MRES N°86.C.0576, Fonds de la recherche et de la technologie, Action concertée Structure des macromolécules biologiques: "Etude de l'interaction entre la tyrosyl-tRNA synthétase et $tRNA^{Tyr}$ par génie des protéines".

1986-1987: Contrat de stimulation du CNRS N° 940006: "Etude de l'interaction entre la tyrosyl-tRNA synthétase et $tRNA^{Tyr}$ par génie des protéines".

Consultances

2000-2012: Conseiller de la Direction scientifique d'IFP - Energies Nouvelles pour les biotechnologies et la microbiologie de l'environnement; 20 % de temps plein. Dans ce cadre, j'ai été amené entre autres à promouvoir, suivre ou évaluer des projets sur: (1) des biocapteurs luminescents pour la détection de polluants dans l'environnement; (2) la biologie synthétique, la biologie systémique et l'ingénierie génomique de champignons filamenteux pour la production de cellulases et celle de biocarburants de deuxième génération; (3) l'utilisation de cyanobactéries et de micro-algues pour la capture et la minéralisation du CO_2. URL: http://www.ifpenergiesnouvelles.fr/

1983-2000: Consultant auprès de l'Institut Français du Pétrole (devenu IFP - Energies Nouvelles) pour les biotechnologies.

1990-1991: Consultant à "Transfusion Mérieux Innovation" pour l'ingénierie des protéines.

4 - RESPONSABILITES COLLECTIVES ET MANAGEMENT DE LA RECHERCHE

Direction de laboratoires
2007-14: Directeur de l'URA 3012 entre CNRS et Institut Pasteur, intitulée "Hôtes, vecteurs et agents infectieux: biologie et dynamique"; sections 29 (principale) et 20; environ 85 personnes.

2005-07: Création et directeur de la FRE 2849 entre CNRS et Institut Pasteur, intitulée "Hôtes, vecteurs et agents infectieux: biologie et dynamique"; sections 29 (principale) et 21; environ 60 personnes.

2000-03: Création et directeur de l'URA 2185 entre CNRS et Institut Pasteur, intitulée "Biologie structurale et agents infectieux"; sections 21 (principale) et 20; environ 85 personnes.

Direction d'équipe
2005-14: Responsable de l'activité "Ingénierie des protéines et des anticorps" au sein de la FRE 2849 puis de l'URA 3012 du CNRS, intitulées "Hôtes, vecteurs et agents infectieux: biologie et dynamique".

2000-03: Responsable de l'équipe thématique "Ingénierie des protéines et des anticorps" au sein de l'URA 2185 du CNRS, intitulée "Biologie structurale et agents infectieux".

1991-99: Responsable de l'équipe thématique "Ingénierie des protéines" au sein de l'URA 1129 du CNRS, intitulée "Régulation métabolique des voies de biosynthèse chez les procaryotes et les eucaryotes".

Animation de projets
2008-10: Coordinateur du programme "Etude et mise en oeuvre de biocapteurs fluorescents autonomes sous forme de biopuces", incluant les équipes de Charles TELLIER (UMR 6204 CNRS - Université de Nantes) et Bruno BUJOLI (UMR 6230 CNRS - Université de Nantes). Contrat de recherche N° 2008.34.0010 avec la DGA/MRIS.

2005-08: Coordinateur du Workpackage 3 "Ligand binding molecules for dengue diagnosis", incluant les équipes d'Angel PORGADOR et de Robert MARKS, Ben Gurion University of the Negev, Israel. Contrat FP6-2003-INCO-DEV2 No 517711, European Commission, Research DG. URL: http://www.denframe.org.

2004-07: Coordinateur du programme "Immuno-conjugués fluorescents autonomes: nouveaux supports pour leur immobilisation sous forme de puces, validation avec un anticorps anti-dengue", incluant les équipes de Charles TELLIER (UMR6204 CNRS - Université de Nantes) et Bruno BUJOLI (UMR6230 CNRS - Université de Nantes). Contrat N° 04.34.025 Poste 4, DGA, Ministère de la Défense.

Responsabilités ou activités collectives
2007-14: Membre du conseil du département "Infection et Epidémiologie", Institut Pasteur.

2005-06: Membre fondateur du Comité d'Orientation et de Prospective, Ecole Généraliste d'Ingénieurs de Marseille.

2003-06: Membre du conseil du département "Ecosystèmes et épidémiologie des maladies infectieuses", Institut Pasteur.

2001-04: Membre de la Commission de spécialistes, Section 64, Université Paris 6.

2000-02: Membre du conseil de département "Biochimie et génétique moléculaire", Institut Pasteur.

2000: Membre du groupe de prospective scientifique "Interface Physique-Chimie-Biologie", Institut Pasteur.

1991: Membre du groupe de travail "Ingénierie des protéines, place de la France dans la compétititon internationale", Académie des Sciences.

1978-1983: Membre du groupe consultatif sur les carrières scientifiques et techniques (Groupe Pierre Guillaumat), Conseil Général des Mines, Ministère de l'Industrie.

Animation de la recherche
2009-12: membre du GDR3260 du CNRS, "Anticorps et ciblage thérapeutique (ACCITH)", dir. Hervé Watier, PUPH, UMR6239 du CNRS, Université François Rabelais de Tour.

2004-11: membre du GDR2825 du CNRS, "Nouvelles approches en évolution dirigée des protéines", dir. Denis Pompon.

Membre de comités éditoriaux
2011-15: Membre du bureau éditorial du "World Journal of Virology", Baishideng Publishing Group Co., Limited.

2004-14: Membre du bureau éditorial du journal "Protein Engineering, Design and Selection" (PEDS), Oxford University Press.

2007-10: Membre du comité éditorial de "The Open Structural Biology Journal" (TOSBJ), Bentham Science Publishers.

Participation à des comités de lecture pour:
Nature (10); J Mol Biol (21); Antivir Res; Biochim Biophys Acta; Biochimie; Biosens Bioelectron; Clin Vaccine Immunol; Electron J Biotechnol; Eur J Biochem; Expert Opin Biol Ther; FEBS J; FEMS Microbiol Lett; J Biol Chem; J Gen Virol; J Immunol Methods; J Med Virol; J Virol Methods; Microbes Infect; Mol Gen Genet; Nature Biotechnol; Proc. Natl. Acad. Sci. USA (PNAS); Protein Eng Des Sel (PEDS); Proteins: Struct Funct Bioinform; Res Microbiol, The Open Structural Biology Journal (TOJSB); Virology.

Expert dans des instances nationales ou internationales
05/2010: Membre du comité de sélection pour la chaire mixte CNRS-Université de la Réunion, poste MCF N° 0343, section 65 du CNU, en microbiologie fondamentale, avec le Centre de veille et de recherche sur les maladies émergentes de l'Océan Indien (CRVOI) comme laboratoire d'accueil.

26/02/2008: Membre du comité AERES pour l'évaluation de l'EA3515 "Anticorps recombinants, anticorps pharmacologiques, immunothérapie" CEA-Université Paris 7, Saclay (Prof. Jean-Yves Couraud).

07-08/11/2006: Membre du comité d'évaluation scientifique pour l'UMR2724 "Génétique et évolution des maladies infectieuses" CNRS-IRD, Montpellier (F. Renaud).

09/09/2002: Membre du comité d'évaluation scientifique pour l'UMR5013 "Reconnaissance et transduction moléculaires", Villeurbanne (B. Roux/L. Blum).

Expertise de demandes de crédits:
Au niveau national pour: Ministère en charge de la Recherche; Délégation Générale à l'Armement (DGA, Ministère de la Défense); Service de Santé des Armées (Ministère de la Défense); Ministère des Affaires Etrangères (Programme de coopération scientifique ECOS avec l'Uruguay); Agence Nationale de la Recherche (ANR); CNRS; INSERM-Transfert; Institut Pasteur; Conseil Régional Nord - Pas de Calais; Université de Nancy 1.
Au niveau international pour: Pasteur-Weizmann Joint Research Program; Israel Science Foundation; Danish Research Council for Technology and Production.

Expertise de demande de bourses doctorales ou post-doctorales pour: Fondation Roux; Délégation Générale à l'Armement (DGA, Ministère de la Défense).

Expertise de candidatures à des postes de chercheur pour: Institut Pasteur.

Expertise de déclarations d'invention pour: Institut Pasteur.

5. MOBILITES

Laboratoires

2007-2014 URA3012 "Hôtes, vecteurs et agents infectieux: biologie et dynamique", CNRS - Inst. Pasteur (dir. H. Bedouelle).

2005-2006 FRE2849 "Hôtes, vecteurs et agents infectieux: biologie et dynamique", CNRS - Inst. Pasteur (dir. H. Bedouelle).

2004-2014 Unité "Prévention et thérapie moléculaires des maladies humaines" Inst. Pasteur (dir. N. Guiso).

2000-2004 URA2185 "Biologie structurale et agents infectieux", CNRS - Inst. Pasteur (dir. H. Bedouelle puis M. Delepierre).

1987-1999: URA1129 "Régulation métabolique des voies de biosynthèse chez les procaryotes et les eucaryotes" CNRS - Inst. Pasteur (dir. G. Cohen puis M. Goldberg).

1984-1986: Division of "Protein and nucleic acid chemistry" (head C. Milstein), G. Winter's group, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK.

1981-1986: LA271 "Microbiologie fondamentale et appliquée", CNRS - Inst. Pasteur (dir. M. Hofnung); U163, INSERM - Inst. Pasteur (dir. P. Tiollais).

1981 (07-08): Cellular Regulation Section, Laboratory of Biochemistry, M. Rosenberg's group, Natl. Cancer Institute, NIH, Bethesda, MD, USA.

1978-1981: Unité de "Génie génétique", Institut Pasteur.

1976: Laboratoire de "Toxicologie génétique", Institut Pasteur (dir: M. Hofnung).

Expérience de l'industrie et de l'adminitration

1977 Institut National de Recherche sur la Sécurité, Nancy - Paris, France.

1975 Azote et Produits Chimiques S.A., Grand-Couronne (76), France.

Thèmes de recherche *(du passé au présent)***:**

Sections du CNRS: Migration de la section 24 "Génétique et biologie cellulaire - microbiologie" des années 1980 vers la section 21 "Biomolécules: relations structure-fonctions" des années 1990 puis vers la section 20 "Biologie moléculaire et structurale, biochimie" des années 2010.

Thèmes: Contrôle de l'expression génétique; Exportation des protéines; Protéines hybrides; Reconnaissance entre protéine et ARN; Stabilité et repliement des protéines; Reconnaissance entre anticorps et antigène; Reconnaissances entre un anticorps protecteur et les quatre sérotypes du virus de la dengue; Développement de tests diagnostiques et de vaccins; Récepteurs de *Flavivirus*; Structure de la nucléocapside du Virus Respiratoire Syncytial (RSV); Biocapteurs fluorescents autonomes.

6. PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES AU 15/11/2023

1) Revues à comité de lecture; 2) Livres et ouvrages; 3) Chapitres d'ouvrages; 4) Publications sans comité de lecture; 5) Familles de brevets; 6) Conférences invitées dans des congrès; 7) Communications à des congrès ou symposiums; 8) Actes et résumés de colloques.

1. Revues à comité de lecture

1. Bedouelle, H. & Hofnung, M. (1978). Tests a court terme du pouvoir cancerogene: evaluation, valeurs predictives, strategies diverses. **C.R. Acad. Sc. Paris, 287D,** 891-894.

2. Hermann, M., Chaude, O., Weill, N., Bedouelle, H. & Hofnung, M. (1980). Adaptation of the Salmonella/mammalian microsome test to the determination of the mutagenic properties of mineral oils. **Mutat. Res. 77,** 327-339.

3. Bedouelle, H., Bassford Jr, P.J., Fowler, A.V., Zabin, I, Beckwith, J. & Hofnung, M. (1980). Mutations which alter the function of the signal sequence of the maltose binding protein of Escherichia coli. **Nature, 285,** 78-81.

4. Bedouelle, H. & Hofnung, M. (1981). Functional implications of secondary structure analysis of wild type and mutant bacterial signal peptides. **Progress Clinical & Biol. Res., 63,** 399-403.

5. Bedouelle, H. (1982). Structure of the malB regulatory interval. **Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur), 133A,** 65-70.

6. Bedouelle, H. & Hofnung, M. (1982). A DNA sequence containing the control regions of the malEFG and malK-lamB operons in Escherichia coli K12. **Molec. Gen. Genet.,** 185, 82-87.

7. Bedouelle, H., Schmeissner, U., Hofnung, M. & Rosenberg, M. (1982). Promoters of the malEFG and malK-lamB operons in Escherichia coli K12. **J. Mol. Biol., 161,** 519-531.

8. Bedouelle, H. (1983). Mutations in the promoter regions of the malEFG and malK-lamB operons of Escherichia coli K12. **J. Mol. Biol., 170,** 861-882.

9. Duplay, P., Bedouelle, H., Fowler, A.V., Zabin, I., Saurin, W. & Hofnung, M. (1984). Sequences of the malE gene and of its product, the maltose binding protein of Escherichia coli K12. **J. Biol. Chem., 259,** 10606-10613.

10. Carter, P., Bedouelle, H. & Winter, G. (1985). Improved oligonucleotide site directed mutagenesis using M13 vectors. **Nucl. Acids Res., 13,** 4431-4443.

11. Bedouelle, H., Carter, P., Waye, M.M.Y., Winter, G., Lowe, D.M., Wilkinson, A.J. & Fersht, A.R. (1985). Engineering of tyrosyl-tRNA synthetase. **Biochimie, 67,** 737-743.

12. Duplay, P., Bedouelle, H., Szmelcman, S. & Hofnung, M. (1985). Linker mutagenesis in the gene encoding the periplasmic maltose-binding protein of E.coli. **Biochimie, 67,** 849-851.

13. Carter, P., Bedouelle, H. & Winter, G. (1986). Construction of heterodimer tyrosyl-tRNA synthetase shows $tRNA^{Tyr}$ interacts with both subunits. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA,** 83, 1189-1192.

14. Bedouelle, H. & Winter, G. (1986). A model of synthetase/tRNA interaction as deduced by protein engineering. **Nature, 320,** 371-373.

15. Bedouelle, H., Carter, P. & Winter, G. (1986). Protein engineering of tyrosyl-tRNA synthetase: the charging of tRNA. **Phil. Trans. R. Soc. Lond., A317,** 433-441.

16. Duplay, P., Szmelcman, S., Bedouelle, H. & Hofnung, M. (1987) Silent and functional changes in the periplasmic maltose-binding protein of Escherichia coli K12: I. transport of maltose. **J. Mol. Biol., 194,** 663-673.

17. Bedouelle, H., Duplay, P. & Hofnung, M. (1987) Expression, exportation et purification en une etape de proteines par fusion a la proteine MalE d'E.coli. **C. R. Acad. Sc. Paris, 305 serie III,** 623-626.

18. Bedouelle, H. & Duplay, P. (1988) Production in E.coli and one-step purification of bifunctional hybrid proteins which bind maltose. Export of the Klenow polymerase into the periplasmic space. **Eur. J. Biochem., 171,** 541-549.

19. Fersht, A.R., Knill-Jones, J.W., Bedouelle, H. & Winter, G. (1988) Reconstruction by site-directed mutagenesis of the transition state for the activation of tyrosine by the tyrosyl-tRNA synthetase: a mobile loop envelopes the transition state in an induced fit mechanism. **Biochemistry, 27,** 1581-1587.

20. Labouze, E. & Bedouelle, H. (1989) Structural and kinetic bases for the recognition of $tRNA^{Tyr}$ by tyrosyl-tRNA synthetase. **J. Mol. Biol., 205,** 729-735.

21. Hermann, M. & Bedouelle, H. (1990) A method for monitoring double restriction cuts within a polylinker. **Res. Microbiol., 141,** 187-189.

22. Bedouelle, H., Guez, V., Vidal-Cros, A. & Hermann, M. (1990) Overproduction of tyrosyl-tRNA synthetase is toxic to Escherichia coli: a genetic analysis. **J. Bacteriol., 172,** 3940-3945

23. Blondel, A. & Bedouelle, H. (1990) Export and purification of a cytoplasmic dimeric protein by fusion to the maltose binding protein of Escherichia coli. **Eur. J. Biochem., 193,** 325-330.

24. Bedouelle, H. (1990) Recognition of $tRNA^{Tyr}$ by tyrosyl-tRNA synthetase. **Biochimie, 72,** 589-598.

25. Blondel, A. & Bedouelle, H. (1991) Engineering the quaternary structure of an exported protein with a leucine zipper. **Protein Engng, 4,** 457-461.

26. Vidal-Cros, A. & Bedouelle, H. (1992) Role of residue Glu152 in the discrimination between transfer-RNAs by tyrosyl-tRNA synthetase from Bacillus stearothermophilus. **J. Mol. Biol., 223,** 801-810.

27. Bregegere, F. & Bedouelle, H. (1992) Expression, export and purification of antibody fragments fused to the maltose-binding protein of Escherichia coli. **C. R. Acad. Sc. Paris, 314 III,** 527-532.

28. Bedouelle, H. (1993) Symmetrical interactions between the translational operator of the thrS gene and dimeric threonyl transfer-RNA synthetase. **J. Mol. Biol., 230,** 704-708.

29. Guez-Ivanier, V., Hermann, M., Baldwin, D. & Bedouelle, H. (1993) Mapping the stability determinants of bacterial tyrosyl tranfer-RNA synthetases by an experimental evolutionary approach. **J. Mol. Biol., 234,** 209-221.

30. Bedouelle, H., Guez-Ivanier, V. & Nageotte, R. (1993) Discrimination between transfer-RNAs by tyrosyl-tRNA synthetase. **Biochimie, 75,** 1099-1108.

31. Bregegere, F., Schwartz, J. & Bedouelle, H. (1994) Bifunctional hybrids between the variable domains of an immunoglobulin and the maltose-binding protein of Escherichia coli: production, purification and antigen binding. **Protein Engng, 7,** 271-280.

32. Bedouelle, H. & Nageotte, R. (1995) Macromolecular recognition through electrostatic repulsion. **EMBO J., 14,** 2945-2950.

33. Guez-Ivanier, V. & Bedouelle, H. (1996) Disordered C-terminal domain of tyrosyl transfer-RNA synthetase: evidence for a folded state. **J. Mol. Biol., 255,** 110-120.

34. Blondel, A., Nageotte, R. & Bedouelle, H. (1996) Destabilizing interactions between the partners of a bifunctional fusion protein. **Protein Engng, 9,** 231-238.

35. England, P., Bregegere, F. & Bedouelle, H. (1997) Energetic and kinetic contributions of contact residues of antibody D1.3 in the interaction with lysozyme. **Biochemistry, 36,** 164-172.

36. Rondard, P., Bregegere, F., Lecroisey, A., Delepierre, M. & Bedouelle, H. (1997) Conformational and functional properties of an undecapeptide epitope fused with the C-terminal end of the maltose binding protein. **Biochemistry, 36,** 8954-8961.

37. Rondard, P., Goldberg, M.E. & Bedouelle, H. (1997) Mutational analysis of an antigenic peptide shows recognition in a loop conformation. **Biochemistry, 36,** 8962-8968.

38. Bregegere, F., England, P., Djavadi-Ohaniance, L. & Bedouelle, H. (1997) Recognition of E.coli tryptophan synthase by single-chain Fv fragments: comparison of PCR-cloning variants with the parental antibodies. **J. Mol. Recognition, 10,** 169-181.

39. Park, Y. C. & Bedouelle, H. (1998) Dimeric tyrosyl-tRNA synthetase from Bacillus stearothermophilus unfolds through a monomeric intermediate: a quantitative analysis under equilibrium conditions. **J. Biol. Chem., 273,** 18052-18059.

40. Guermonprez, P., England, P., Bedouelle, H. & Leclerc, C. (1998) The rate of dissociation between antibody and antigen determines the efficiency of antibody-mediated antigen presentation to T cells. **J. Immunol., 161,** 4542-4548.

41. Rondard, P. & Bedouelle, H. (1998) A mutational approach shows similar mechanisms of recognition for the isolated and integrated versions of a protein epitope. **J. Biol. Chem., 273,** 34753-34759.

42. Park, Y. C., Guez, V. & Bedouelle, H. (1999) Experimental evolution of a dense cluster of residues in tyrosyl-tRNA synthetase: quantitative effects on activity, stability and dimerization. **J. Mol. Biol., 286,** 563-577.

43. England, P., Nageotte, R., Renard, M., Page, A. L. & Bedouelle, H. (1999) Functional characterisation of the somatic hypermutation process leading to antibody D1.3, a high affinity antibody directed against lysozyme. **J. Immunol., 162,** 2129-2136.

44. Jermutus, L., Guez, V. & Bedouelle, H. (1999) Disordered C-terminal domain of tyrosyl-tRNA synthetase: secondary structure predictions. **Biochimie, 81,** 235-244.

45. Pintar, A., Guez, V., Castagne, C., Bedouelle, H. & Delepierre, M. (1999) Secondary structure of the C-terminal domain of the tyrosyl-transfer RNA synthetase from Bacillus stearothermophilus: a novel type of anticodon binding domain? **FEBS Lett., 446,** 81-85.

46. Guez, V., Naïr, S., Chaffotte, A. & Bedouelle, H. (2000) The anticodon-binding domain of tyrosyl-tRNA synthetase: state of folding and origin of the crystallographic disorder. **Biochemistry, 39,** 1739-1747.

47. Rondard, P. & Bedouelle, H. (2000) Mutational scanning of a hairpin loop in tryptophan synthase b-subunit, implicated in allostery and substrate channeling. **Biol. Chem., 381,** 1185-1193.

48. Gaillard, C. & Bedouelle, H. (2001) An essential residue in the flexible peptide linking the two idiosynchratic domains of bacterial tyrosyl-tRNA synthetases. **Biochemistry, 40,** 7192-7199.

49. Thullier, P., Demangel, C., Bedouelle, H., Megret, F., Jouan, A., Deubel, V., Mazie, J.C. & Lafaye, P. (2001) Mapping of a dengue virus neutralizing epitope critical for the infectivity of all serotypes: insight into the neutralization mechanism. **J. Gen. Virol., 82,** 1885-1892.

50. Guijarro, J. I., Pintar, A., Prochnicka-Chalufour, A., Guez, V., Gilquin, B., Bedouelle, H. & Delepierre, M. (2002) Structure and dynamics of the anticodon-arm binding domain of Bacillus stearothermophilus tyrosyl-tRNA synthetase. **Structure, 10,** 311-317.

51. Renard, M., Belkadi, L., Hugo, N., England, P., Altschuh, D. & Bedouelle, H. (2002) Knowledge-based design of reagentless fluorescent biosensors from recombinant antibodies. **J. Mol. Biol., 318,** 429-442.

52. Renard, M., Belkadi, L. & Bedouelle, H. (2003) Deriving topological constraints from functional data for the design of reagentless fluorescent immunosensors. **J. Mol. Biol., 326,** 167-175.

53. Renard, M. & Bedouelle, H. (2004) Improving the sensitivity and dynamic range of reagentless fluorescent immunosensors by knowledge-based design. **Biochemistry, 43,** 15453-15462.

54. Monsellier, E. & Bedouelle, H. (2005) Quantitative measurement of protein stability from unfolding equilibria monitored with the fluorescence maximum wavelength. **Protein Eng. Des. Sel. 18,** 445-456.

55. Malandain, C., Fayolle, F. & Bedouelle, H. (2005) Biosensors for the environment. **Oil & Gas Sci. Technol. 60,** 887-897.

56. Bedouelle, H., Belkadi, L., England, P., Guijarro, J. I., Lisova, O., Urvoas, A., Delepierre, M. & Thullier, P. (2006) Diversity and junction residues as hot-spots of binding energy in an antibody neutralizing the dengue virus. **FEBS J., 273,** 34-46.

57. Monsellier, E. & Bedouelle, H. (2006) Improving the stability of an antibody variable fragment by a combination of knowledge-based approaches: validation and mechanisms. **J. Mol. Biol., 362,** 580-593. doi:10.1016/j.jmb.2006.07.044.

58. Lisova, O., Hardy, F., Petit, V. & Bedouelle, H. (2007). Mapping to completeness and transplantation of a group specific, discontinuous, neutralizing epitope in the envelope protein of the dengue virus. **J. Gen. Virol., 88,** 2387-2397. doi: 10.1099/vir.0.83028-0.

59. Brandler, S., Lucas-Hourani, M., Moris A., Frenkiel, M.-P., Combredet, C., Février, M., Bedouelle, H., Schwartz, O., Desprès, P. & Tangy, F. (2007). Pediatric measles vaccine expressing a dengue antigen induces durable serotype-specific neutralizing antibodies to dengue virus. **PLoS Negl. Trop. Dis., 1,** e96. doi: 10.1371/journal.pntd.0000096.

60. Laffly, E., Pelat, T., Cédrone, F., Blésa, S., Bedouelle, H. & Thullier P. (2008). Improvement of an antibody neutralizing the anthrax toxin by simultaneous mutagenesis of its six hypervariable loops. **J. Mol. Biol., 378,** 1094-1103. doi:10.1016/j.jmb.2008.03.045.

61. Pelat, T., Bedouelle, H., Rees, A; R., Crennell, S. J., Lefranc, M.-P. & Thullier, P. (2008). Germline humanization of a non-human primate antibody that neutralizes the anthrax toxin, by in vitro and in silico engineering. **J. Mol. Biol., 384,** 1400-1407. doi: 10.1016/j.jmb.2008.10.033.

62. Hershkovitz, O., Rosental, B., Rosenberg L. A., Navarro-Sanchez M. E., Jivov, S., Zilka, A., Gershoni-Yahalom, O., Brient-Litzler, E., Bedouelle, H., Ho, J. W., Campbell, K. S., Rager-Zisman, B., Despres, P. & Porgador, A. (2009). NKp44 receptor mediates interaction of the envelope glycoproteins from the West Nile and dengue viruses with NK cells. **J. Immunol., 183,** 2610-2621. doi:10.4049/jimmunol.0802806.

63. Tawar, R. G., Duquerroy, S., Vonrhein, C., Varela, P. F., Damier-Piolle, L., Castagné, N., MacLellan, K., Bedouelle, H., Bricogne, G., Bhella, D., Eléouët, J.-F. & Rey, F. A. (2009). X-ray structure of a Respiratory Syncytial Virus Nucleoprotein-RNA template-like assembly. **Science, 326,** 1279-1283. doi:10.1126/science.1177634.

64. Brient-Litzler, E., Plückthun, A. & Bedouelle, H. (2010). Knowledge-based design of reagentless fluorescent biosensors from a designed ankyrin repeat protein. **Protein Eng. Des.**

Sel., 23, 229-241. doi:10.1093/protein/gzp074.

65. Ravaoarisoa, E., Zamanka, H., Fusai, T., Bellalou, J., Bedouelle, H., Puijalon, O. & Fandeur, T. (2010). Recombinant antibodies specific for the *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2. **mAbs, 2,** 412-423.

66. Brandler, S., Ruffie, C., Najburg, V., Frenkiel, M. P., Bedouelle, H., Despres, P. & Tangy, F. (2010). Pediatric measles vaccine expressing a dengue tetravalent antigen elicits neutralizing antibodies against all four dengue viruses. **Vaccine, 28,** 6730-6739. doi:10.1016/j.vaccine.2010.07.073.

67. Miranda, F. F., Brient-Litzler, E., Zidane, N., Pecorari, F. & Bedouelle, H. (2011). Reagentless fluorescent biosensors from artificial families of antigen binding proteins. **Biosens. Bioelectron., 26,** 4184-4190. doi:10.1016/j.bios.2011.04.030.

68. Cockburn, J. J. B., Navarro-Sanchez, M. E., Fretes, N., Urvoas, A., Staropoli, I., Kikuti, C. M., Coffey, L. L., Arenzana-Seisdedos, F., Bedouelle, H. & Rey, F. A. (2012) .Mechanism of dengue virus broad cross-neutralization by a monoclonal antibody. **Structure, 20,** 303-314. doi: 10.1016/j.str.2012.01.001.

69. Ould-Abeih, M. B., Petit-Topin, I., Zidane, N., Baron, B. & Bedouelle, H. (2012). Multiple folding states and disorder of Ribosomal Protein SA, a membrane receptor for laminin, anticarcinogens and pathogens. **Biochemistry, 51,** 4807-4821. doi: 10.1021/bi300335r.

70. Zidane N., Ould-Abeih M. B., Petit-Topin I. & Bedouelle H. (2013). The folded and disordered domains of human Ribosomal Protein SA have both idiosyncratic and shared functions as membrane receptors. **Biosci. Rep., 33,** art:e00011, doi:10.1042/BSR20120103.

71. Hegerle, N., Rayat, L., Dore, G., Zidane, N., Bedouelle, H. & Guiso, N. (2013). In-vitro and in-vivo analysis of the production of the Bordetella type three secretion system effector A in Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis and Bordetella bronchiseptica. **Microbes Infect., 15,** 399-408. doi: 10.1016/j.micinf.2013.02.006.

72. Zidane, N., Dussart, P., Bremand, L., Villani, M. & Bedouelle, H. (2013). Thermodynamic stability of domain 3 from the envelope protein of flaviviruses and its improvement by molecular design. **Protein Eng. Des. Sel., 26,** 389-399. doi: 10.1093/protein/gzt010.

73. Zidane, N., Dussart, P., Bremand, L. & Bedouelle, H. (2013). Cross-reactivities of human IgMs toward the four serotypes of dengue virus as probed with artificial homodimers of domain III from the envelope protein. **BMC Inf. Dis., 13**:302. http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/302.

74. Lisova, O., Belkadi, L. & Bedouelle, H. (2014). Direct and indirect interactions in the recognition between a cross-neutralizing antibody and the four serotypes of dengue virus. **J. Mol. Recognit., 27,** 205-214. doi: 10.1002/jmr.2352.

75. Bedouelle, H. (2016). Principles and equations for measuring and interpreting protein stability: From monomer to tetramer. **Biochimie, 121,** 29-37. doi: 10.1016/j.biochi.2015.11.013.

76. Bedouelle, H. (2023). Exhaustive chord progressions and their use in music composition. **Journal of Mathematics and Music,** DOI: 10.1080/17459737.2023.2166136.

77. Bedouelle, H. (2023). Parsimonious Sequences of Finite Sets and their Applications to Chord Progressions and Music Composition. **Journal of Mathematics and Music,** DOI: 10.1080/17459737.2023.2244480.

2. Livres et ouvrages

1. Bedouelle, H. (1980). Signal peptide of the maltose binding protein from *Escherichia coli:* determination of the sequence coding for the wild type and for mutants; definition of a general export parameter. **These de doctorat de 3° cycle,** Univ. of Paris 7.

2. Bedouelle, H. (1983). Genetics of the promoters which control the transport of maltose in *Escherichia coli* K12. **These de doctorat d'etat es-sciences naturelles,** Univ. of Paris 7.

3. Carter, P., Bedouelle, H., Waye, M.M.Y. & Winter, G. (1985). **Oligonucleotide site-directed mutagenesis in M13: an experimental manual.** Anglian Biotechnology Ltd Publisher (Colchester), 30p.

3. Chapitres d'ouvrages

1. Bassford Jr, P.J., Emr, S.D., Silhavy, T.J., Beckwith, J., Bedouelle, H., Clement, J.M., Hedgpeth, J. & Hofnung, M. (1981). The genetics of protein secretion in Escherichia coli. **Methods in Cell Biology, 23,** 27-38.

2. Bedouelle, H. & Hofnung, M. (1981). On the rôle of the signal peptide in the initiation of protein export. **In: Intermolecular forces,** Pullmann, B. ed. (D. Reidel, Dordrecht, Holland) pp 361-372. ISBN: 9789027713261.

3. Duplay, P., Bedouelle, H., Charbit, A., Dassa, E., Gilson, E., Saurin, W. & Hofnung, M. (1984). The malB region in E.coli K12: gene structure and expression. **Microbiology 1984** (American Society for Microbiology, Wash. D.C.), 29-33. ISBN 0-914826-61-1

4. Bedouelle, H., Carter, P. & Winter, G. (1986). Protein engineering of tyrosyl-tRNA synthetase: the charging of tRNA. **In: Design, construction and properties of novel protein molecules,** Blow, D.M., Fersht, A.R. & Winter, G. eds (The Royal Society, London) pp 141-149. ISBN 0854032711.

5. Winter, G., Carter, P., Bedouelle, H., Lowe, D.M., Leatherbarrow, R.J. & Fersht, A.R. (1986). Protein engineering. **In: Biotechnology: potentials and limitations,** Silver, S. ed. (Springer Verlag, Berlin) pp 55-69. ISBN/ISSN 3-540-15510-4.

6. Winter, G., Carter, P., Bedouelle, H., Wilkinson, A.J. & Fersht, A.R.(1987). Protein engineering by site directed mutagenesis. **In: Chemical synthesis in molecular biology:**

biological macromolecules with natural and modified monomer units, Blocker, H., Frank, R., Fritz, H.J. eds, GBF Monogr. Ser., 8, 189-197. ISBN 3-527-26564-3.

7. Bedouelle, H. (1988) Le genie des proteines. **In: Mutageneses et proteines - enseignement theorique,** Gasser, F. ed. (Hermann, Paris) pp 269-282. ISBN 2-7056-1422-2.

8. Carter, P., Bedouelle, H., Waye, M.M.Y. & Winter, G. (1988) Mutagenese dirigee par les oligonucleotides dans M13. **In: Mutageneses et proteines - enseignement pratique,** Gasser, F. ed. (Hermann, Paris) pp 89-121. ISBN 2-7056-1423-0.

9. Bedouelle, H., Blondel, A., Bregegere, F., England, P., Nageotte, R. & Rondard, P. (1995) The maltose binding protein as a fusion partner in protein engineering and design. **In: Perspectives on protein engineering and complementary technologies 1995,** Geisow, M.J. & Epton, R. eds (Mayflower Worldwide Ltd, Birmingham) pp 180-183. ISBN 0-9515735-2-7.

10. England, P., Renard, M. & Bedouelle, H. (2002) Structure-function exploration and engineering of the anti-lysozyme antibody D1.3. **Recent Res. Devel. Immunology. 4,** 495-506.

11. Bedouelle, H., Renard, M., Belkadi, L. & England, P. (2002) Harnessing MalE for the study of antigen/antibody recognitions. **Res. Microbiol., 153,** 395-398.

12. Bedouelle, H. (2005) Tyrosyl-tRNA synthetases. **In: The aminoacyl-tRNA synthetases.** M. Ibba, C. Francklyn & S. Cusack eds., Eurekah.com/Landes-Bioscience (Georgetown, Texas), pp 111-124. http://www.ncbi.nih.gov/Database *via query* = eurekah.chapter.28395. ISBN: 978-1-58706-189-9.

13. Bedouelle, H. (2005) Application de la biologie moléculaire et de l'ingénierie des protéines à la dégradation des hydrocarbures. **In: Microbiologie pétroliere.** J.P. Vandecasteele ed., Editions Technip (Paris), pp 561-590. ISBN : 2-7108-0827-7

14. Bedouelle, H. (2008) Application of molecular biology and protein engineering to the degradation of hydrocarbons. **In: Petroleum microbiology.** J. P. Vandecasteele ed., Editions Technip (Paris), English edition, pp 577-605. ISBN : 9782710809067.

4. Publications sans comité de lecture

1. Bedouelle, H. & Grimot, M. (1977) Réglementation des substances et préparations dangereuses pour les travailleurs. **Sciences de l'ingénieur [Physics],** https://minesparis-psl.hal.science/hal-01909957.

2. Bedouelle, H. (1984). Contrôle de l'utilisation du maltose et des maltodextrines par Escherichia coli. **Bull. Inst. Pasteur, 82,** 91-145.

3. Bedouelle, H. (1987) Quelques principes pour la modification et la conception de protéines. **Biofutur, Nov 1987,** 81-82.

4. Hofnung, M., Bedouelle, H., Boulain, J.C., Clement, J.M., Charbit, A., Duplay, P., Gehring, K., Martineau, P., Saurin, W. & Szmelcman, S. (1988) Genetic approaches in the

study and the use of proteins: random point mutations and random linker insertions. **Bull. Inst. Pasteur, 86,** 95-101.

5. Bedouelle, H. (1988) Mutagenèse dirigée et génie des protéines. **La Jaune et la Rouge (numero spécial " Les sciences de la vie"), 436,** 54-57.

6. Bedouelle, H. (1988) L'ingénierie des protéines. **Annales des Mines (numéro spécial "Les biotechnologies"), Oct-Nov 1988,** 26-32.

7. Bedouelle, H., England, P., Martineau, P., Minard, P., Sodoyer, R. et le groupe de travail "Evolution moléculaire dirigée du club Crin Biotechnologies (2001) L'évolution dirigée des molécules: la diversité moléculaire passée au crible. **Biofutur, 214 (Sept 2001),** 46-51.

8. Bedouelle, H. (2018). Pianist Yuja Wang's high-heel shoes and the piano pedal techniques. https://www.academia.edu/43035611.

9. Bedouelle, H. (2020). György Ligeti - Etude pour piano No. 11 'En Suspens': Multidimensional Analysis and Insight into the Composition Process. https://www.academia.edu/43046191.

5. Familles de brevets

1. Hofnung, M., Bedouelle, H., Clement, J. M., Duplay, P., Gilson, E., Leclerc, C., Martineau, P., Szmelcman, S. & Van der Werf, S. (18/05/1987). Method for the preparation of polypeptides by DNA recombinants. **Grant Nos: FR2615528 (B1), PT87505 (B)**; date of priority, 18/05/1987; applicants: Institut Pasteur and INSERM.

2. Renard, M., Belkadi, L., England, P. & Bedouelle, H. (01/03/2000) Biosensors, method for obtaining the same and uses thereof. **Grant Nos: US7271249 (B2), FR2805820 (B1), US7700303 (B2), EP2045603 (B1), EP1742055 (B1), EP1259809 (B1)**; date of priority, 01/03/2000; applicants: Institut Pasteur, CNRS.

3. Tangy, F., Lucas-Hourani, M., Navarro-Sanchez, E., Frenkiel, M.-P., Bedouelle, H., Combredet, C. & Despres, P. (20/06/2005). Chimeric polypeptides and the therapeutic use thereof against a flaviviridae infection. **Grant Nos: US9579375 (B2), US8853379 (B2), US8337857 (B2), US10227385 (B2), EP1893228 (B1), CN101257917 (B), BRPI0613362 (B1)**; date of priority, 20/06/2005; applicants: Institut Pasteur, CNRS.

4. Bedouelle, H., Brient-Litzler, E., Dussart, P., Despres, P. & Bremand, L. (15/06/2007) Method for the diagnosis or the screening of an arbovirus infection, reagents useful in said method and their applications. **Grant Nos: US8357496 (B2), AU2008263507 (B2);** date of priority, 15/06/2007; applicants: CNRS, Institut Pasteur.

5. Bedouelle, H. & Brient-Litzler, E. (19/03/2008). Reagentless fluorescent biosensors comprising a designed ankyrin repeat protein module and methods of their design and use. **Publication No EP2103936 (A1)**; date of priority, 19/03/2008; applicants: Institut Pasteur, CNRS.

6. Bedouelle, H., Dussart, P., Zidane, N. & Bremand, L. (10/07/2009). Multivalent epitope in complex with a detection marker for the early serodiagnosis of infections. **Publication Nos US2012208176 (A1), WO2011004324 (A1), EP2272860 (A1), EP2451828 (A1);** date of priority, 10/07/2009; applicants: Institut Pasteur, CNRS.

7. Bedouelle, H., Miranda, F. F., Pecorari, F. & Zidane, N. (21/12/2010). Reagentless fluorescent biosensors from Nanofitins, rational design methods to create reagentless fluorescent biosensors and methods of their use. **Publication Nos WO2012085861 (A1), EP2469278 (A1);** date of priority, 21/12/2010; applicants, Institut Pasteur and CNRS.

6. Conférences invitées dans des congrès

1. Bedouelle, H. Structure and expression of the malB regulatory interval. EMBO workshop on The maltose system in E.coli K12 as a tool in molecular genetics, Sept. 1-4, 1981, Seillac, France.

2. Bedouelle, H. Opérons divergents et régulation positive: structure des promoteurs qui contrôlent le transport du maltose chez Escherichia coli K12. 14° Rencontres de Méribel, March 19-25, 1983, La Plagne, Savoie, France.

3. Bedouelle, H. Genetics and reverse genetics in protein engineering. Society for general microbiology - 102nd ordinary meeting, Fermentation group symposium: Novel enzymes and applications, Jan. 10, 1985, Birmingham, England.

4. Bedouelle, H. Probing of the tyrosyl-tRNA synthetase/tRNATyr interaction by protein engineering. 24th Harden conference on Protein engineering and site-directed mutagenesis, Sept. 1-6, 1985, Wye, England.

5. Bedouelle, H. Three-dimensional model for the interaction of tRNA and tyrosyl-tRNA synthetase. MRC laboratory of molecular biology symposium, Oct. 14-18, 1985, Cambridge, England.

6. Bedouelle, H. Structure of the tyrosyl-tRNA synthetase/tRNA complex as deduced by protein engineering. Société de Chimie Biologique "Colloque Cristal, structure et biologie moléculaire", Nov. 22, 1985, CNRS, Gif sur Yvette, France.

7. Bedouelle, H., Carter, P. & Winter, G. Etude de la tyrosyl-tRNA synthetase par génie des protéines: le chargement de tRNATyr. Colloque national du CNRS: Biologie moléculaire et cristallographie, March 19-21, 1986, Biviers, France.

8. Bedouelle, H. A model of synthetase/tRNA interaction as deduced by protein engineering. International symposium: From enzymology to cellular biology, May 12-15, 1986, Gif sur Yvette, France.

9. Bedouelle, H. Mutagénèse dirigée et génie des protéines: le cas de la tyrosyl-tRNA synthétase. Congrès de la Société Française de Chimie, Sept 8-12, 1986, Maison de la Chimie - Paris, France.

10. Bedouelle, H. Construction d'un modèle d'interaction synthétase/tRNA par génie des protéines. 2nd European symposium on Protein purification technologies, Sept 29-30 & Oct 1-2, 1986, Nancy, France.

11. Bedouelle, H. & Labouze, E. A study of the recognition and interaction between the tyrosyl-tRNA synthetase and tRNATyr by protein engineering. The sixth French-Japanese symposium on Medicinal and fine chemistry, Sept 16-19, 1987, Tours, France.

12. Bedouelle, H. Reconnaissance du tRNATyr par la tyrosyl-tRNA synthetase. Congrès d'automne de la Société de chimie biologique: Ingénierie des protéines et cristallographie, Sept 22-23, 1988, Palaiseau, France.

13. Bedouelle, H. Protéines de fusion. Bioexpo 89, May 23-26, 1989, Paris, France.

14. Bedouelle, H. & Vidal-Cros, A. Interaction entre la tyrosyl-tARN synthétase de Bacillus stearothermophilus et tRNATyr. Congrès de Biochimie de Villepinte, Dec 2-4, 1991, Villepinte, France.

15. Bedouelle, H. The maltose binding protein as a fusion partner. Workshop on "Gene engineering for industrial processing of cloned proteins", Jan 29-31, 1992, Leuven, Belgium.

16. Bedouelle, H., Brégégère, F. & Blondel, A. MalE as a fusion partner in protein engineering and design. INPEC (International Network of Protein Engineering Centers)'93, May 12-14, 1993, Osaka, Japan.

17. Bedouelle, H. Protein engineering for studies on tyrosyl-tRNA synthetase: stability and recognition of transfer RNAs. 14th Pasteur-Weizmann symposium on "The structure of biological macromolecules in 4 dimensions". May 17-19, 1993, Paris, France.

18. Bedouelle, H., Guez-Ivanier, V., & Nageotte, R. Tyrosyl-tRNA synthetase: discrimination between tRNAs and evolution of stability. 23rd Meeting of the Federation of european biochemical societies, August 13-18, 1995, Basel, Switzerland.

19. Bedouelle, H. & R. Nageotte. Macromolecular recognition through electrostatic repulsion. 5th International conference “Perspectives on protein engineering”: "From folds to function", March 2-6, 1996, Montpellier, France.

20. Bedouelle, H., Rondard, P. & Brégégère, F. Genetic analysis of an antigenic peptide by fusion with the maltose binding protein. 10th anniversary meeting of the European society for bio-chromatography: Purification and characterization of bacterial, viral and other natural antigens. May 13-15, 1996, Paris, France.

21. Bedouelle, H. A genetic and mutational approach to study interactions between antibodies and protein or peptide antigens. Annual meeting of the Finnish Bio-Bio Society: Peptide-Protein interactions, Feb 13-14, 1998, University of Helsinki (Biocenter 2), Finland.

22. Park, Y.C. & Bedouelle, H. Dimeric tyrosyl-tRNA synthetase from Bacillus stearothermophilus unfolds through a monomeric intermediate: a quantitative analysis under equilibrium conditions. EMBO Workshop: Structure and function of aminoacyl-tRNA synthetases, Oct 10-15, 1998, Mittelwihr, France (H. Bedouelle speaker).

23. Bedouelle, H., Rondard, P. & England, P. Comparison of the recognitions between epitopes and paratopes in different structural contexts. INPEC'99 meeting (International Network of Protein Engineering Centers), June 16-18, 1999, Versailles, France.

24. Park, Y.C. & Bedouelle H. Stability of complex dimeric proteins: the case of tyrosyl-tRNA synthetase. INPEC2000 meeting (International Network of Protein Engineering Centers), May 15-17, 2000, Groningen, The Netherlands (H. Bedouelle speaker).

25. Bedouelle, H. Caractérisation et amélioration fonctionnelles des anticorps. Journée thématique: Anticorps, nouvelles technologies, nouvelles applications en santé publique, Sept 20, 2000, Institut Pasteur, Paris, France.

26. Bedouelle, H., Renard, M., Belkadi, L. & England, P. Harnessing MalE for the study of antigen/antibody recognition. International meeting "Maurice Hofnung, from bacterial genetics to immunology: the route of an enlightened scientist", March 10-12, 2002, Paris, France.

27. Renard, M., Belkadi, L., Hugo, N., England, P., Altschuh, D. & Bedouelle, H. Knowledge-based design of reagentless fluorescent biosensors from recombinant antibodies. Second international Symposium "Shedding new light on disease: optical diagnostics for the new millenium", June 23-27, 2002, Reims, France (H. Bedouelle speaker).

28. Bedouelle, H., Renard, M., Belkadi, L., England P. Reagentless fluorescent biosensors from recombinant antibodies. INPEC2002 meeting (International Network of Protein Engineering Centers), Sep 11-14, 2002, Cambridge, UK.

29. Bedouelle, H., Renard, M., Belkadi, L., Hugo, N. England P. & Altschuh, D. Conception d'anticorps couplés à des fluorophores. Journée scientifique de la Direction Générale de l'Armement, Ministère de la Défense: "Contre-mesures médicales face au risque biologique", Sept 19, 2002, Arcueil, France.

30. Bedouelle, H. Reagentless fluorescent immunosensors. IBC's 13th annual conference on antibody engineering, Dec 1-4, 2002, Paradise Point Resort - San Diego, CA, USA.

31. Bedouelle, H., Belkadi, L., Renard, M., England, P., Thullier, P., Deubel, V. & Lafaye, P. Interaction between a neutralizing antibody and domain 3 of the dengue virus envelope protein. WHO Scientific Meeting on Antibody Protection against Dengue Infection: 1. Viral Entry: Structure, Function, Apr 1, 2003, WHO - Geneva, Switzerland.

32. Bedouelle, H., Renard, M., Belkadi, L. & England, P. Reagentless fluorescent immunosensors and their applications. 2nd International congress on recombinant antibodies, Apr 28-30, 2003, Munich, Germany.

33. Bedouelle, H., Belkadi, Monsellier, M., & Renard, M. Protéine d'enveloppe du virus de la dengue: interactions et neutralisation. Journée du département écosystème et épidémiologie des maladies infectieuses, Jun 6, 2003, Institut Pasteur, Paris, France

34. Bedouelle, H., Renard, M. & Belkadi, L. Immunocapteurs fluorescents autonomes. Colloque "Paris Biophotonique 2003", Oct 22, 2003, Paris.

35. Renard, M., Monsellier, E., Belkadi, L. & Bedouelle, H. Immunocapteurs fluorescents autonomes: construction et applications. Journées scientifiques Forum-Labo et Forum-Biotech, March 23-26, 2004, Paris (M. Renard speaker).

36. Bedouelle, H. & Renard M. Potentiel des biocapteurs et immunocapteurs en analyse des traces. Rencontres scientifiques de l'Institut Français du Pétrole "Analyses de traces dans l'industrie pétrolière", April 1-2, 2004, IFP-Lyon, France.

37. Bedouelle, H. & Renard, M. Reagentless fluorescent biosensors: design and applications. MipTec 2004 (International conference and exhibition on drug discovery), 3-6 May, 2004, Basel, Switzerland.

38. Bedouelle, H., Renard, M. & Monsellier, E. Fast generation of reagentless fluorescent immunosensors. European Science Foundation ESF/MolTools Workshop on "Ligand binding molecules against the human proteome". 6-8 Sept, 2004, Cambridge, UK.

39. Bedouelle, H. & Marks, R. Ligand binding molecule for dengue diagnosis. Symposium on dengue and other arboviruses, Jan 10-12, 2005, Paris, France.

40. Monsellier, E., Renard, M. & Bedouelle, H. Improving the conformational stability of an antibody by a combination of knowledge-based approaches. Congrès annuel de la Société française de biochimie et biologie moléculaire (SFBBM), Oct 24-26, 2005, Nantes, France (E. Monsellier speaker).

41. Bedouelle, H. Fine mapping of the epitope and paratope of a dengue neutralizing antibody. Scientific seminar on dengue disease, March 8, 2007, Paris.

42. Monsellier, E. & Bedouelle, H. Improving the stability of antibody scFvs by a combination of knowledge based approaches. Meeting of CNRS GDR2825, April 13, 2007, Romainville, France. (H. Bedouelle speaker).

43. Lisova, O., Hardy, F., Petit, V., Guiso, N. & Bedouelle, H. Fine mapping of the epitope and paratope of an antibody that neutralizes the dengue virus. Joint symposium of the French society of microbiology (SFM) and Society for general microbiology (SGM) on "Structure-function studies of viruses", May 31, 2007, Nantes, France (H. Bedouelle speaker).

44. Brandler, S., Lucas, M., Bedouelle, H., Combredet, C., Frenkiel, M.-P., Moris, A., Despres, P., & Tangy, F. A newly engineered dengue antigen is immunogenic when expressed by a live attenuated measles vaccine. 5th European congress on Tropical medicine and international health. May 24-28, 2007, Amsterdam, The Netherlands (F. Tangy speaker).

45. Brient-Litzler, E., Dussart, P., Despres, P. & Bedouelle, H. Hybrides entre domaine 3 de la protéine d'enveloppe des flavivirus et phosphatase alcaline: application aux tests sérologiques. Colloque "Des pathogènes et des hommes, chapitre II: de la recherche fondamentale à la recherche en santé publique", March 31, 2008, Institut Pasteur, Paris, France (E. Brient-Litzler speaker).

46. Dussart, P., Petit, L., Brient-Litzler, E., Bremand, L., Matheus, S., Baril, L. & Bedouelle, H. Evaluation de nouveaux tests pour le diagnostic d'infection par les virus de la

Dengue. Colloque "Des pathogènes et des hommes, chapitre II: de la recherche fondamentale à la recherche en santé publique", March 31, 2008, Institut Pasteur, Paris, France (P. Dussart speaker).

47. Cockburn, J., Fretes, N., Bedouelle, H. & Rey, F. A. A dengue 1 virus antibody/antigen complex at 1.8 Å resolution. Pediatric dengue vaccine initiative (PDVI) Fifth research network meeting, June 5-8 2008, Mont Tremblant, Canada (F. Rey speaker).

48. Ravaorisoa, E., Zamanka, H., Fusai, T., Bedouelle, H., Puijalon, O., Menard, D. & Fandeur, T. Recombinant Fab fragments specific for the histidine-rich protein 2 and heat-shock protein 72 of Plasmodium falciparum: implications for malaria diagnosis. International symposium "Research on infectious diseases: a global challenge", June 26-27, 2008, Institut Pasteur, Paris, France (E. Ravaorisoa speaker).

49. Bedouelle, H. A new family of serological assays for flaviviral infections. DENFRAME Meeting, Institut Pasteur, 16 Oct. 2008, Paris France.

50. Tawar, R. G., Duquerroy, S., Vonrhein, C., Varela, P. F., Damier-Piolle, L., Castagné, N., MacLellan, K., Bedouelle, H., Bricogne, G., Bhella, D., Eléouët, J.-F. & Rey, F. A. 3D-structure of a nucleocapsid-like Nucleoprotein-RNA complex of Respiratory Syncytial Virus. Conference GTBIO, Dec 8-11, 2009, Institut Pasteur, Paris, France (S. Duquerroy speaker).

51. Tawar, R. G., Duquerroy, S., Galloux, M.,Vonrhein, C., Varela, P. F., Damier-Piolle, L., Castagné, N., MacLellan, K., Bedouelle, H., Bricogne, G., Bhella, D., Rey, F. A. & Eléouët, J.-F. & Eléouët, J.-F. 3D structure of a nucleoprotein-RNA complex of respiratory syncytial virus and search for the P-binding domain. Fourth European Congress of Virology, April 7 – 11, 2010, Cernobbio, Italy (J.-F. Eléouët speaker).

52. Cockburn, J., Sanchez, E. N., Goncalvez, I., Staropoli, I., Arenzana-Seisdedos, F., Bedouelle, H., Lai, C.-J. & Rey, F. A. Structural insights into antibody-mediated neutralization of dengue virus. 26th European crystallography meeting, 29 Aug - 2 Sept, 2010, Darmstadt, Germany (J. Cockburn speaker).

53. Ould-Abeih, M., Topin, I., Zidane, N. & Bedouelle, H. In vitro study of human Ribosomal Protein SA, a membrane receptor for laminin and re-emerging arboviruses. Congrès annuel de la Société française de biochimie et biologie moléculaire (SFBBM), Oct 12-14, 2011, Ax-les-Thermes, France (M. Ould-Abeih speaker).

54. Ould-Abeih, M., Topin, I., Zidane, N. & Bedouelle, H. In vitro study of human Ribosomal Protein SA, a membrane receptor for laminin and re-emerging arboviruses. Symposium of CNRS GDR2825, Oct 11-12, 2011, Ax-les-Thermes, France (M. Ould-Abeih speaker).

7. Communications à des congrès, symposiums

1. Hermann, M., Bedouelle, H. & Hofnung, M. Influence of solvents in the Salmonella/microsome assay. International conference on Environmental mutagens, July 11-15, 1977, Edinburgh, Great Britain (Abstract: Mut. Research, 1978, 53, 199)

2. Hermann, M., Weill-Thevenet, N., Bedouelle, H. & Hofnung, M. Studies on the mutagenicity of mineral oils. 4th meeting of the European association for cancer research, Sept 13-15, 1977, Lyon, France.

3. Weill-Thevenet, N., Hermann, M., Bedouelle, H. & Hofnung, M. Studies on the mutagenicity of oils. Symposium international de Cancer-environnement et géocancérologie, Oct 27-28, 1977, Paris, France.

4. Bedouelle, H. & Hofnung, M. Predictive values of short term tests: calculation by a new strategy of validation. 8th annual meeting of the European environmental society, July 11-13, 1978, Dublin, Ireland (Abstract: Mut. research, 1979, 64, 150-151).

5. Bedouelle, H. Précurseur de la protéine affine du maltose: séquence d'ADN de la région N-terminale ou "séquence signal". Colloque Microbiologie 1979: bactéries et protistes, May 28-30, 1979, Orsay, France.

6. Bedouelle, H. & Hofnung, M. Intervalle régulateur des opérons malB: isolement et caractérisation de mutations, structure physique fine, séquence d'ADN. Colloque Microbiologie 1979: bactéries et protistes, May 28-30, 1979, Orsay, France.

7. Hermann, M., Weill, N., Bedouelle, H., Chaude, O. & Hofnung, M. Tests bactériens pour mesurer le pouvoir mutagène des huiles minérales. Colloque Microbiologie 1979: bactéries et protistes, May 28-30, 1979, Orsay, France.

8. Hofnung, M., Bedouelle, H., Braun-Breton, C., Clément, J.M., Marchal, C. & Perrin, D. Molecular programs for envelope proteins. Symposium on Outer membrane proteins of gram-negative bacteria, Sept. 30 - Oct. 3, 1980, Lunteren, The Netherlands.

9. Bedouelle, H. Génétique des promoteurs malEp et malKp d'E.coli. Colloque CNRS Structure et expression des génomes procaryotes et eucaryotes, Sept. 14-16, 1983, Marseille-Luminy, France.

10. Duplay, P., Bedouelle, H., Charbit, A., Dassa, E., Gilson, E., Saurin, W. & Hofnung, M. The malB region in E.coli K12: gene structure and expression. American society for microbiology conference on Bacterial periplasmic transport systems, Nov. 27-30, 1983, Berkeley, USA.

11. Bedouelle, H., Carter, P., Waye, M.M.Y., Winter, G., Knill-Jones, J., Jones, M.D., Leatherbarrow, R.J., Lowe, D., Wilkinson, A.J. & Fersht, A.R. Engineering of tyrosyl-tRNA synthetase. Colloque international du CNRS: Oligonucléotides et génétique moléculaire, Jan. 8-12, 1985, Aussois, France (G. Winter speaker).

12. Duplay, P., Bedouelle, H. & Hofnung, M. Linker mutagenesis in the gene of the maltose binding protein of E.coli. Colloque international du CNRS: Oligonucléotides et génétique moléculaire, Jan. 8-12, 1985, Aussois, France.

13. Carter, P., Bedouelle, H., Waye, M. & Winter, G. Improved oligonucleotide site-directed mutagenesis using M13 vectors. 24th Harden conference on Protein engineering and site-directed mutagenesis, Sept. 1-6, 1985, Wye, England.

14. Carter, P., Bedouelle, H. & Winter, P. Construction of heterodimer tyrosyl-tRNA synthetase. 24th Harden conference on Protein engineering and site-directed mutagenesis, Sept. 1-6, 1985, Wye, England.

15. Bedouelle, H. & Duplay, P. Expression, exportation et purification en une étape de protéines par fusion à la protéine MalE d'Escherichia coli. Société Française de Microbiologie, 2ème Colloque de la Section de Génétique et Physiologie: Expression génétique chez les microorganismes, May 18-19, 1987, Paris, France.

16. Bedouelle, H. & Duplay, P. Expression, export and one step purification of active proteins by fusion to the MalE protein of E.coli. The sixth French-Japanese symposium on Medicinal and fine chemistry, Sept 16-19, 1987, Tours, France.

17. Bedouelle, H. & Labouze, E. A study of the tyrosyl-tRNA synthetase/tRNATyr interaction by multiple cycles of site-directed mutagenesis and molecular graphics. Symposium Louis Pasteur: Crystallography and genetic engineering, oct 12-13, 1987, Arc et Senans, France.

18. Bedouelle, H. & Duplay, P. Expression, export and one step purification of proteins by fusion to the MalE protein of E.coli. Symposium Louis Pasteur: Crystallography and genetic engineering, oct 12-13, 1987, Arc et Senans, France.

19. Martineau, P., Szmelcman, S., Bedouelle, H. & Hofnung, M. Etude par mutagénèse dirigée des relations structure-fonction de la protéine affine pour le maltose - changement des résidus tryptophanes. Colloque Biogénèse, organisation fonctionnelle et sécrétion chez les microorganismes. April 21-22, 1988, Marseille, France.

20. Martineau, P., Leclerc, C., Duplay, P., Clément, J.M., Szmelcman, S., Bedouelle, H. & Hofnung, M. A vector system for the presentaton and/or one step purification of polypeptides. 8th International biotechnology symposium, July 17-22, 1988, Paris, France.

21. Blondel, A. & Bedouelle, H. Export and purification of the M13 gene 5 protein by fusion to MalE. 6th International symposium on Genetics of industrial microorganism., August 12-18, 1990, Strasbourg, France.

22. Bedouelle, H., Guez, V., Hermann, M., Labouze, E. & Vidal-Cros, A. Recognition of tRNATyr by tyrosyl-tRNA synthetase. 6th International symposium on Genetics of industrial microorganism., August 12-18, 1990, Strasbourg, France.

23. Blondel, A. & Bedouelle, H. Dimérisation de la protéine MalE d'E.coli par fusion à des motifs structuraux issus de protéines naturelles. Colloque "Conception, sélection, production et analyse des protéines de nouvelle génération", May 15-17, 1991, Palaiseau, France.

24. Brégégère, F. & Bedouelle, H. Expression dans E.coli de protéines hybrides MalE/fragments variables d'immunoglobulines. Colloque "Conception, sélection, production et analyse des protéines de nouvelle génération", May 15-17, 1991, Palaiseau, France.

25. Vidal-Cros, A. & Bedouelle, H.. Rôle du résidu Glu152 de la tyrosyl-tRNA synthétase de Bacillus stearothermophilus dans la discrimination entre tRNAs. Colloque "Conception,

sélection, production et analyse des protéines de nouvelle génération", May 15-17, 1991, Palaiseau, France.

26. Guez-Ivanier, V. & Bedouelle, H. Experimental evolution of tyrosyl-tRNA synthetase. 15th International tRNA workshop, May 30-June 4, 1993. Cap d'Agde, France.

27. Bedouelle, H., Nageotte, R. & Vidal-Cros, A. An in vivo approach to the study of the discrimination between tRNAs by aminoacyl-tRNA synthetases. 15th International tRNA workshop, May 30-June 4, 1993. Cap d'Agde, France.

28. Guez-Ivanier, V., Vidal-Cros, A., Nageotte, R. & Bedouelle, H. Discrimination between tRNAs by tyrosyl-tRNA synthetase from Bacillus stearothermophilus. 7th International conference on Bacillus. July 18-23, 1993, Paris, France.

29. Guez-Ivanier, V. & Bedouelle, H. Mapping the stability determinants of tyrosyl-tRNA synthetase from Bacillus stearothermophilus. 7th International conference on Bacillus. July 18-23, 1993, Paris, France.

30. Guez-Ivanier, V. & Bedouelle, H. Cartographie des déterminants de stabilité chez des tyrosyl-tRNA synthétases bactériennes au moyen de protéines hybrides. Congrès d'automne de la Société française de biochimie et biologie moléculaire, Dec 7-9, 1993, Villepinte, France.

31. Brégégère, F. & Bedouelle, H. Expression, purification et activité de fragments d'anticorps fusionnés à la protéine affine du maltose d'E.coli. Journées scientifiques du Forum-Labo, Session sur "Les outils de l'ingénierie macromoléculaire: bioinformatique et biologie moléculaire", April 27-30, 1994, Paris-La Défense, France.

32. Brégégère, F. & Bedouelle, H. Bifunctional hybrids between the variable domains of an immunoglobulin and the maltose-binding protein of Escherichia coli: production, purification and antigen binding. 23rd Linderstrom-Lang & 4th INPEC conference on Protein engineering. July 3-4, 1994, Aarhus, Denmark.

33. Guez-Ivanier, V. & Bedouelle, H. Mapping the stability determinants of proteins by an experimental evolutionary approach. 23rd Linderstrom-Lang & 4th INPEC conference on Protein engineering. July 3-4, 1994, Aarhus, Denmark.

34. Brégégère, F. & Bedouelle, H. Bifunctional hybrids between the variable domains of an immunoglobulin and the maltose-binding protein of Escherichia coli: production, purification and antigen binding. Third international symposium: Perspectives on protein engineering & complementary technologies. Sept. 13-17, 1994, Oxford, Great Britain.

35. Guez-Ivanier, V. & Bedouelle, H. Mapping the stability determinants of proteins by an experimental evolutionary approach. Third international symposium: Perspectives on protein engineering & complementary technologies. Sept. 13-17, 1994, Oxford, Great Britain.

36. Blondel, A., Nageotte, R. & Bedouelle, H. Destabilizing interactions between the partners of a bifunctional fusion protein. First european symposium of the Protein society. May 28-June 1, 1995, Davos, Switzerland.

37. Bedouelle, H., Rondard, P. & Brégégère, F. A genetic approach to study the recognition of an antigenic peptide from tryptophan synthase by a monoclonal antibody. 15e Colloque annuel de la Société française de biophysique: Repliement et ingénierie des protéines. Sept 22-25, 1996, Saint Malo, France.

38. England, P., Brégégère, F. & Bedouelle, H. Hybrides entre fragments variables d'anticorps et protéine affine du maltose: utilisation pour l'étude cinétique et énergétique de l'interaction entre l'anticorps D1.3 et le lysozyme au moyen du BIAcore. Colloque de la Fondation Marcel Mérieux: Banques d'expression à la surface des phages et vectorisation. Oct 28-30, 1996, Les Pensières, France.

39. Rondard, P., Brégégère, F., Lecroisey, A., Delepierre, M., Goldberg, M. & Bedouelle, H. Analyse génétique d'un peptide antigénique, issu de la tryptophane synthase, et de sa reconnaissace par un anticorps monoclonal. Réunion d'automne de la Société française d'immunologie, Nov 27-29, 1996, Paris, France.

40. Guez-Ivanier, V. & Bedouelle, H. Domaine C-terminal désordonné de la tyrosyl-tRNA synthétase: analyse de l'état de repliement. Colloque de la Société française de biochimie et biologie moléculaire: Reconnaissance macromoléculaire (ARN et protéines) dans le contrôle et l'exécution du cycle traductionnel. Dec 4-6, 1996, Palaiseau, France.

41. Nageotte, R. & Bedouelle, H. Discrimination entre tRNAs par la tyrosyl-tRNA synthétase: un nouveau mécanisme de reconnaissance macromoléculaire. Colloque de la Société française de biochimie et biologie moléculaire: Reconnaissance macromoléculaire (ARN et protéines) dans le contrôle et l'exécution du cycle traductionnel. Dec 4-6, 1996, Palaiseau, France.

42. Rondard, P., Brégégère, F., Lecroisey, A., Delepierre, M., Goldberg, M. & Bedouelle, H. Mutational analysis of an antigenic peptide from tryptophan synthase and of its recognition by a monoclonal antibody. Second european symposium of the Protein Society, Apr 12-16, 1997, Cambridge, UK.

43. Bedouelle, H. Dépollution microbiologique des eaux et des sols. Journées "Environnement et hygiène", Jun 2-3, 1997, Institut Pasteur, Paris, France.

44. England, P., Nageotte, R., Renard, M., Page, A. L. & Bedouelle, H. Etude structure-fonction du processus de maturation somatique conduisant à un anticorps de haute affinité dirigé contre le lysozyme: comparaison avec la maturation d'affinité in vitro. Colloque de la Fondation Marcel Mérieux: Banques d'expression à la surface des phages: nouvelles méthodes de criblage et vectorisation, May 13-15, 1998, Les Pensières, Veyrier du Lac, France.

45. Guez, V., Chaffotte, A. & Bedouelle, H. The anticodon binding domain of tyrosyl-tRNA synthetase: state of folding and cause of the crystallographic disorder. EMBO Workshop: Structure and function of aminoacyl-tRNA synthetases, Oct 10-15, 1998, Mittelwihr, France.

46. Bedouelle, H., Guez, V., Park, Y.C., Nair, S., Chaffotte, A., Delepierre, M., Pintar, A., Prochnicka, A. & Castagne, C. Modular structure and evolution of prokaryotic tyrosyl-tRNA synthetases. 18th tRNA workshop "tRNA 2000", April 8-12, 2000, Cambridge, UK.

47. England P. & Bedouelle H. Comparison of the functional impact of in vivo somatic hypermutagenesis and in vitro affinity maturation: the case of antibodies directed against lysozyme. Biotechnology 2000, Sept 3-8, 2000, Berlin, Germany.

48. Park, Y.C., Guez, V. & Bedouelle, H. Context effects in the evolution of protein stability: the case of tyrosyl-tRNA synthetase. 4th European Symposium of the Protein Society, April 18-22, 2001, Paris, France.

49. England, P., Nageotte, R., Renard, R., Page, A.L. & Bedouelle, H. Functional characterisation of the somatic hypermutation process leading to antibody D1.3, a high affinity antibody directed against lysozyme. 4th European Symposium of the Protein Society, April 18-22, 2001, Paris, France.

50. Thullier, P., Demangel, C., Bedouelle, H., Mégret, F., Jouan, A., Deubel, V., Mazié, J.C. & Lafaye, P. Mapping of a dengue virus neutralizing epitope critical for the infectivity of all serotypes: insight into the neutralization mechanism. Sixth International Symposium on "Positive strand RNA viruses", May 28-Jun 2, 2001, Paris, France.

51. Renard, M., Belkadi, L., Hugo, N., England, P., Altschuh, D. & Bedouelle, H. Knowledge-based design of reagentless fluorescent biosensors from recombinant antibodies. International meeting "Maurice Hofnung, from bacterial genetics to immunology: the route of an enlightened scientist", March 10-12, 2002, Paris, France.

52. Renard, M., Belkadi, L., Hugo, N., England, P., Altschuh, D. & Bedouelle, H. Knowledge-based design of reagentless fluorescent biosensors from recombinant antibodies. International conference "Microbiology of hydrocarbons: state of the art and perspectives", June 6-7, 2002, Rueil-Malmaison, France.

53. Monsellier, E., Renard, M. & Bedouelle, H. Amélioration de la stabilité d'un anticorps recombinant. Congrès annuel 2003 de la Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire "Postgénomique, de la protéine aux molécules bioactives", Nov 4-5, 2003, Lyon-Gerland, France.

54. Monsellier E., Renard M. & Bedouelle H. Amélioration de la stabilité d'un anticorps recombinant. Congrès international de Biochimie - Forum des Jeunes Chercheurs, 3-6 May, 2004, Marrakech, Marocco.

55. Lisova, O., Hardy, F., Urvoas, A., Petit, V. & Bedouelle, H. A group specific, discontinuous, neutralizing epitope in the envelope protein of the dengue virus. Congrès annuel de la Société française de biochimie et biologie moléculaire (SFBBM), Oct 24-26, 2005, Nantes, France.

56. Bedouelle, H., Belkadi, L., Lisova, O., Urvoas, A., Guijarro, J. I., Delepierre, M. & Thullier, P. Diversity and junction residues as hot spots of binding energy in an antibody neutralizing the dengue virus. Congrès annuel de la Société française de biochimie et biologie moléculaire (SFBBM), Oct 24-26, 2005, Nantes, France.

57. Lisova, O., Hardy, F., Petit, V., Guiso, N. & Bedouelle, H. Fine mapping of the epitope and paratope of a dengue neutralizing antibody. 32nd FEBS Congress "Molecular machines", July 7-12, 2007, Vienna, Austria.

58. Litzler, E., Dussart, P., Bremand, L., Despres, P. & Bedouelle, H. New tools for the diagnosis of Dengue virus infections. Congrès des Jeunes Chercheurs en Biologie Necker-Pasteur, Oct 3, 2007, Paris, France.

59. Brient-Litzler, E. & Bedouelle, H. Conception de biocapteurs fluorescents autonomes à partir de protéines à domaines répétés d'ankyrines (Darpins). Rencontre DGA "Recherche et innovation scientifique", March 28, 2008, Paris, France.

60. Counor, D., Guya, S., Huong, Y. T. Q., Brient-Litzler, E., Bedouelle, H. & Deubel, V. Comparative study of methods for detection of JEV antibodies using the domain 3 of the Japanese encephalitis virus E protein. International symposium "Research on infectious diseases: a global challenge", June 26-27, 2008, Institut Pasteur, Paris, France.

8. Actes et résumés de colloques

1. Bedouelle, H. & Hofnung, M. (1979) Predictive values of short-term tests - calculation by a new strategy of validation. Mutat. Res. 64, 150-151.

2. Monsellier, E., Renard, M. & Bedouelle, H. (2004). Amélioration de la stabilité d'un anticorps recombinant. Actes du Congrès international de biochimie, Marrakech, 3-6 mai 2004, pp. 248-251.

3. Lisova, O., Hardy, F., Petit, V., Guiso, N. & Bedouelle, H. (2007). Fine mapping of the epitope and paratope of a dengue neutralizing antibody. FEBS J., 274 Suppl. 1, 262.

4. Brandler, S., Lucas, M., Bedouelle, H., Combredet, C., Frenkiel, M.-P., Moris, A., Despres, P., & Tangy, F. (2007).A newly engineered dengue antigen is immunogenic when expressed by a live attenuated measles vaccine. Trop. Med. Int. Health, 12 Suppl. 1, 139.

5. Cockburn, J., Sanchez, E. N., Goncalvez, A., Staropoli, I., Arenzana-Seisdedos, F., Bedouelle, H., Lai, C.-J. & Rey, F. A. (2010). Structural insights into antibody-mediated neutralization of dengue virus. Acta Cryst., A66, s24.

7. OEUVRES MUSICALES

Compositions musicales

Des enregistrements audio sont disponibles à l'URL: http://soundcloud.com/hugues-bedouelle. Ils sont disponibles en format compressé (mp3) pour une écoute en ligne mais peuvent être téléchargés en un format CD sans perte (wav) pour une écoute hors connexion et une meilleure qualité de son.

#	Title	Instrument	min:s	Date
HB1	Prelude for Shamila	Piano	1:58	09/2018
HB2	Impromptu	Piano	1:12	09/2018
HB3	In Pentatonic Mode	Piano	1:21	09/2018
HB4	Variations on a Whole-Tone Tune	Piano	1:08	09/2018
HB5	In Hexatonic Mode	Piano	2:42	09/2018
HB6	In Octatonic Mode	Piano	3:13	09/2018
HB7	In Pandiatonic Heptatonic Mode	Acoustic Piano	2:58	09/2018
	In Between Modes	Electric Piano	3:01	09/2018
HB8	Passacaglia*	Piano	2:42	09/2018
HB9	Harmonic Permutations	Piano	2:51	01/2019
HB10	In Nonatonic Mode	Piano	2:03	09/2018
HB11	Pentatonic Tune for Solo Flute	Solo Flute	1:26	07/2019
HB12	Hexatonic Tune	Oboe and Piano	2:17	10/2019
HB13	In 4x4 on the Grand Staff	Piano	1:48	06/2020
HB14	In 4x4	Flute and Piano	1:48	06/2020
HB15	The Twins (Two part Invention)	Piano	2:58	08/2022
HB16	Back and Forth	Piano	3:01	11/2020
HB17	In Odd Mode	Clarinet, Oboe, Piano	3:08	08/2021
HB18	Variations on the Son Clave	Clarinet and Piano	4:19	01/2022
HB19	Variations on the Rumba Clave	Clarinet and Piano	4:19	03/2023
HB20	Nocturne	Violin and Piano	3:42	08/2023

Articles

1. Bedouelle, H. (2018). Pianist Yuja Wang's high-heel shoes and the piano pedal techniques. https://www.academia.edu/43035611.

2. Bedouelle, H. (2020). György Ligeti - Etude pour piano No. 11 ‘En Suspens’: Multidimensional Analysis and Insight into the Composition Process. https://www.academia.edu/43046191.

3. Bedouelle, H. (2023). Exhaustive chord progressions and their use in music composition. **Journal of Mathematics and Music,** https://doi.org/10.1080/17459737.2023.2166136.

4. Bedouelle, H. (2023). Parsimonious Sequences of Finite Sets and their Applications to Chord Progressions and Music Composition. **Journal of Mathematics and Music,** https://doi.org/10.1080/17459737.2023.2244480.