

# Le Grand Prix scientifique 2007, doté de 750 000 euros, récompense les professeurs Albert D.M.E. Osterhaus et John Skehel



*Le professeur  
Albert  
D.M.E. Osterhaus*

Né le 2 juin 1948 à Amsterdam  
Médecin vétérinaire, Docteur ès Sciences, (PhD)  
Department of Virology Erasmus MC, Faculty Building's  
Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam

## Formation scientifique

1961-1967 Lycée HBS-B Pius X, Amsterdam  
1967-1974 Faculté de Médecine Vétérinaire,  
université de Utrecht, Pays-Bas  
1969 Candidat vétérinaire (mention assez bien)  
1973 Doctorat vétérinaire (mention assez bien)  
1974 Diplôme de vétérinaire (mention bien)  
1974-1978 Institut de Virologie, Faculté Vétérinaire,  
université d'Utrecht, Pays-Bas  
Virologie clinique des chiens et des chats.  
Patron : Prof. Dr M.C. Horzinek  
1978 Doctorat (Ph.D.), Faculté Vétérinaire,  
université de Utrecht, Pays-Bas.  
Virus de la péritonite infectieuse du félin :  
identification, propagation et épidémiologie  
(Maîtres de thèse : Prof. Dr M.C. Horzinek,  
Prof. Dr J.van Bekkum)  
1996 Inscription comme microbiologiste vétérinaire  
2001 Maître assistant, chercheur en sciences biologiques  
et médicales, spécialisation en Microbiologie  
médicale, SMBWO

## Fonctions depuis 1990

Depuis 1990 Professeur de Virologie Environnementale,  
université d'état, Utrecht  
Depuis 1993 Professeur de Virologie, Erasmus MC, Rotterdam  
Directeur du Département de Virologie,  
Erasmus MC, Rotterdam  
Directeur du Centre National  
sur la grippe (NIC), Rotterdam  
1995-2000 Directeur du Laboratoire OMS de référence  
générale sur la rougeole, Rotterdam  
Depuis 1995 Directeur du Centre Collaborateur OMS  
de Référence et de Recherche sur les Arbovirus  
et la fièvre hémorragique, Rotterdam

## Sociétés savantes

Société Américaine de Microbiologie  
Société de Microbiologie Générale  
Groupe de Travail Européen sur la grippe  
Société Européenne de Virologie Vétérinaire  
Société Européenne de Virologie Clinique  
Association Européenne sur les Mammifères Aquatiques  
Association Internationale sur la Médecine animale aquatique  
Société néerlandaise de Microbiologie  
Société néerlandaise sur la Science des animaux de laboratoire  
Société néerlandaise d'Immunologie  
Société néerlandaise royale de Science Animale

Société Internationale sur les vaccins ; membre du Comité exécutif  
Société Américaine de Virologie  
Société Européenne de Médecine et d'Hygiène Tropicale

## Nominations éditoriales depuis 1995

1995 Membre du comité scientifique de *Adjuvant Research*  
1995 -2000 Membre du comité scientifique de *Journal of General Virology*  
1995 -1999 Membre du comité scientifique de *Journal of Medical Primatology*  
2001 Éditeur de *Options for the control of influenza IV*, Excerpta Medica,  
Collection Congrès internationaux, No.1219, Elsevier Science BV,  
Amsterdam  
Depuis 2002 Membre du comité scientifique de *Journal of Clinical Virology*  
Depuis 2005 Membre du comité scientifique de *Medical Microbiology  
and Immunology*  
Membre du comité scientifique de *BMC Microbiology*  
Membre du comité scientifique de *BMC Infectious Diseases*  
Depuis 2006 Membre du comité scientifique de *Medical Microbiology and Immunology*

## Prix depuis 2000

2000 Prix Mulder-Masurel pour la recherche sur la grippe  
2002 Conférence ESCV Gardner - Virus émergent des réservoirs  
animaux  
2003 Commandeur de l'Ordre du Lion Néerlandais - Décoration Royale  
2004 Citation James H. Nakano - Prix CDC pour publications  
scientifiques exceptionnelles.  
Prix du Dr. Saal van Zwanenberg-Oragon pour une réalisation  
exceptionnelle dans la promotion de la recherche scientifique  
Médaille Reinier de Graaf – pour contribution exceptionnelle  
à la médecine  
2006 Prix Federa - pour des réalisations originales et exceptionnelles  
en recherche  
Société Européenne Respiratoire - Prix Européen  
de la Fondation du Poumon - reconnaissance d'une contribution  
à la santé pulmonaire publique en Europe

## Conférences spécifiques sélectionnées

1993 Lauréat de la conférence Van Loghem, Société néerlandaise d'Immunologie  
1995 Discours Firkin, Société Australienne de Recherche Médicale  
2000 Invité à la Société Royale britannique pour une conférence  
sur les catastrophes après franchissement des barrières d'espèces  
2002 Conférence ESCV Gardner - Virus émergent des réservoirs animaux  
2004 Invité à la conférence de la Société Royale britannique  
"Caractérisation de SARS CoV & confirmation de son rôle  
étiologique par les postulats de Koch"  
Invité pour une conférence à la Réunion annuelle de "Genootschap tot  
Bevordering van de Natuur, – Genees – en Heelkunde"  
2005 Conférence David de Wied "Rampen door biologisch natuurgeweld in een  
veranderende wereld"  
Conférence Heijermans "Beroepsmatige blootstelling  
aan dierlijke virussen : Nieuwe risico's ?"  
2006 Conférence Eijkman "Une pandémie de grippe : sommes nous préparés ?"  
Conférence commémorative Roy C. Anderson, université de Guelph



## *Le professeur John James Skehel*

Né le 27 février 1941 à Blackburn, Lancashire, UK  
Adresse professionnelle : MRC National Institute for Medical Research,  
the Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA.

### Fonctions de recherche

1966	Doctorat (phD) à l'université de Manchester
1965-1969	Chercheur post-doctoral à l'université d'Aberdeen, Département de Chimie Biologique et au Centre Hospitalier universitaire de Duke, Caroline du Nord, Département de Microbiologie et Immunologie
Depuis 1969	Institut National pour la Recherche Médicale (MRC National Institute for Medical Research) Mill Hill, Londres, Département de virologie.
Depuis 1971	Membre du personnel scientifique du Medical Research Council
1975-1993	Directeur du Centre Collaborateur OMS de référence et de recherche sur la grippe
Depuis 1985	Directeur du Groupe Infections et Immunité
1987-2006	Directeur de l'Institut national pour la recherche médicale (NIMR)
1990-2001	Directeur du département de Virologie

### Prix et distinctions depuis 2001

2001	Élu au Conseil de l'Académie des Sciences Médicales (Academy of Medical sciences) Vice-président, Académie des Sciences Médicales (Academy of Medical sciences)
2003	Médaille Royale de la Royal Society Professeur Honoraire, University College London, Division de Virologie
2004	Prix Ernst Chain Docteur Honoraire en Sciences, University College London Membre Honoraire, University of Wales Membre Honoraire de la Society for General Microbiology
2005	Prix Stuart Mudd pour la Microbiologie de base
2006	Prix Marjorie Stevenson de la Society for General Microbiology

### Responsabilités académiques actuelles indépendantes du MRC

Fondation Novartis : Conseiller scientifique et Membre du Conseil Exécutif  
Animal Health Trust, New market : Membre de la commission scientifique  
consultative et membre du Comité exécutif  
National Institute for Biological Standards and Control :  
Membre de la commission  
Academy of Medical Sciences : Vice président  
MedImmune Inc, commission scientifique consultative Defra, membre  
de la commission scientifique consultative  
Comité de la Royal Society et de l' Academy of Medical Sciences  
sur la pandémie grippale (Royal Society and the Academy of Medical Sciences  
Committee on Pandemic Influenza) : présidence

### Centres d'intérêt en recherche

John Skehel s'est retiré de la direction du National Institute for Medical  
Research du MRC (Medical research Council) et de la présidence du groupe  
Infections et Immunité en septembre 2006. Il a fait ses études à Wales  
et Manchester. Il est membre de la Royal Society, de l'Academy of Medical  
Sciences, de l'EMBO et de l'Academia Europaea.

Il a contribué aux recherches sur les mécanismes d'induction  
de l'interféron par les virus, sur la structure la transcription et la réplication  
du génome du virus de la grippe et sur la structure et l'activité des protéines  
membranaires du virus de la grippe. Actuellement, ses recherches  
sont principalement centrées sur la structure tridimensionnelle  
de l'hémagglutinine, une glycoprotéine membranaire du virus de la grippe,  
les mécanismes de liaison à son récepteur et de son activité de fusion  
membranaire, et la base structurale de sa reconnaissance par les anticorps  
et de sa variation antigénique.

## Résumé des recherches du professeur Osterhaus

Les recherches actuelles de l'équipe du professeur Osterhaus se concentrent sur plusieurs aspects des infections virales (zoonotiques), avec un intérêt particulier pour la grippe, le SRAS, le SIDA, le virus West Nile et les pathogènes respiratoires comme le métapneumovirus humain (hMPV). Ses principaux travaux de recherche vont de l'étude des déterminants de la réplication, de la pathogénèse et de la transmission virales jusqu'aux essais cliniques chez l'homme, en passant par des études sur la réponse immunitaire naturelle et induite par les vaccins à l'infection virale, l'évaluation de vaccins et de traitements antiviraux et des enquêtes épidémiologiques.

L'impact international des recherches du professeur Osterhaus peut être illustré par plusieurs découvertes récentes. La première d'entre elles, l'identification par le professeur Osterhaus d'un nouveau virus de la grippe chez l'homme à Hong Kong (1997), a conduit à une mobilisation mondiale afin de se préparer à l'éventualité d'une nouvelle pandémie grippale. Ces prises de conscience et préparations accrues ont significativement contribué à l'identification rapide du virus, à la prise en charge efficace de l'épidémie et à des contributions scientifiques de pointe au cours des épidémies du virus hautement pathogène de la grippe aviaire.

Depuis 1997, le professeur Osterhaus a continué à jouer un rôle crucial dans la recherche fondamentale et appliquée sur les virus H5N1. Son équipe a mis en évidence les bases de la pathogénicité des virus H5N1 chez les primates non humains et a étudié les épidémies de H5N1 chez les tigres et les léopards en Asie. Des études chez les canards infectés expérimentalement ont révélé que les oiseaux sauvages pouvaient agir en tant que vecteurs pour transmettre le virus H5N1 dans des régions non touchées auparavant. D'après l'étude des virus provenant d'épidémies survenues au Nigeria, il est devenu clair que des virus H5N1 génétiquement variables de la grippe ont commencé à circuler sur le continent Africain.

Un deuxième événement-clé récent dans la carrière du professeur Osterhaus a été l'identification et la caractérisation du métapneumovirus humain (hMPV) qui provoque des infections sévères des voies aériennes chez les jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes immunodéprimées (2001). Depuis sa découverte initiale, de nombreuses études ont indiqué que le hMPV est la deuxième plus importante cause de problèmes respiratoires chez les jeunes enfants ; il a été démontré que le virus circule à travers le globe. Il peut toucher jusqu'à 15% des enfants atteints de maladies respiratoires.

La troisième découverte du professeur Osterhaus a été l'identification d'un coronavirus comme principale cause de SRAS au sein du projet collaborateur OMS multi-centrique sur l'étiologie et le diagnostic du SRAS (2003). Dans cette équipe de laboratoires experts, le professeur Osterhaus a été impliqué dans la découverte et la caractérisation d'un nouveau coronavirus chez les patients souffrant de SRAS et a ensuite prouvé que ce virus était l'agent causal de la maladie. Ses contributions concernant la prise en charge, le contrôle des épidémies, le diagnostic de la maladie et le développement de vaccins et de traitements antiviraux ont été considérables. Il a rapidement développé des modèles animaux appropriés et a décrit le premier traitement antiviral efficace pour traiter les animaux infectés expérimentalement avec le coronavirus du SRAS.

Tout au long de sa carrière scientifique, le professeur Osterhaus s'est fortement intéressé à la détermination des causes des maladies infectieuses chez l'homme et l'animal.

Il discute régulièrement de problèmes dans son domaine avec les gouvernements nationaux, à la radio, à la télévision et dans les journaux, contribuant à sa façon à l'intégration de la science moderne dans la société. Au cours des précédentes décennies, il s'est fait le défenseur d'une meilleure intégration des activités des professionnels dans les domaines de la santé humaine et vétérinaire pour lutter contre les infections à virus zoonotiques et a donné l'exemple au sein de sa propre équipe de recherche et de ses collaborateurs.

Les activités de l'équipe de recherche du professeur Osterhaus s'étendent bien au-delà de la "simple" description de virus émergents chez l'animal et l'homme. Reconnaisant les possibilités de la vaccination pour lutter contre les catastrophes virales, le professeur Osterhaus a significativement contribué à notre compréhension de l'immunité naturelle et induite par les vaccins contre les virus et a utilisé son savoir pour mettre au point de nouveaux vaccins ou améliorer ceux qui existaient déjà. Pour de nombreuses infections virales chez l'homme, comme le RSV, les virus de la rougeole, de la grippe, de l'hépatite B et C et le VIH, le professeur Osterhaus a étudié la contribution de l'immunité cellulaire au contrôle des infections virales. Il a été impliqué dans de nombreux essais cliniques chez l'homme pour tester les vaccins contre la grippe, la rougeole et le RSV, montrant ses activités du "laboratoire jusqu'au lit du malade".

Pour combattre les infections virales émergentes, le professeur Osterhaus a aussi été impliqué dans des études concernant plusieurs médicaments antiviraux. Son rôle dans l'évaluation de l'activité des inhibiteurs des neuraminidases pour prévenir ou traiter les infections par le virus de la grippe est exemplaire. Il est encore actuellement impliqué dans ces activités, se concentrant sur l'efficacité des médicaments destinés à prévenir ou traiter les infections par le virus H5N1 de la grippe.

Des extensions récentes de son travail destinées à améliorer notre compréhension des infections virales zoonotiques et le développement de vaccins et d'antiviraux, incluent l'utilisation d'approches génomiques et protéomiques permettant d'avoir de nouveaux aperçus des interactions virus-hôte. Par exemple, les déterminants des propriétés pathogéniques des virus hollandais H7N7 ont récemment été cartographiés au niveau d'un seul acide aminé (manuscrits sous presse).

Les prix et les récompenses qu'il a reçus démontrent plus encore la reconnaissance internationale du travail du professeur Osterhaus. Le prix "Beyrerinck" fait partie des récompenses scientifiques qu'il a reçues de la *Royal Dutch Academy of Arts and Sciences* (K.N.A.W.) en 1998. Le professeur Osterhaus a reçu la décoration Royale de "Commandeur de l'Ordre du Lion

Hollandais" en 2003 pour ses services extraordinaires rendus à la science et à la communauté. Il est l'auteur de plus de 650 papiers dans des journaux à comité de lecture, d'impact élevé pour une grande part (*Nature, Science, Nature Medicine, New England Journal of Medicine, Journal of Experimental Medicine, Lancet*).

Le Grand Prix scientifique de La Fondation Louis D. devrait représenter un encouragement supplémentaire important pour le combat du professeur Osterhaus contre les infections virales zoonotiques. En particulier, cela devrait lui permettre d'augmenter et d'élargir encore sa recherche fondamentale de pointe sur le VIH, l'hMPV, le coronavirus du SRAS et les virus grippaux.

#### Principales publications du professeur Albert D.M.E. Osterhaus

- ◆ 2006 Ducatez MF, Olinger CM, Owoade AA, De Landtsheer S, Ammerlaan W, Niesters HG, Osterhaus AD, Fouchier RA, Muller CP. "Avian flu : multiple introductions of H5N1 in Nigeria", *Nature*, 442:37.
- ◆ 2006 van Riel D, Munster VJ, de Wit E, Rimmelzwaan GF, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. "H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract", *Science*, 312:399.
- ◆ 2006 Stittelaar KJ, Neyts J, Naesens L, van Amerongen G, van Lavieren RF, Holy A, De Clercq E, Niesters HG, Fries E, Maas C, Mulder PG, van der Zeijst BA, Osterhaus AD. "Antiviral treatment is more effective than smallpox vaccination upon lethal monkeypox virus infection", *Nature*, 439:745-8.
- ◆ 2005 Kuiken T, Leighton FA, Fouchier RA, LeDuc JW, Peiris JS, Schudel A, Stohr K, Osterhaus AD. "Public health. Pathogen surveillance in animals", *Science*, 2005 309:1680-1. Fouchier R, Kuiken T, Rimmelzwaan G, Osterhaus, "A. Global task force for influenza", *Nature*, 435:419-20.
- ◆ 2004 Haagmans BL, Kuiken T, Martina BE, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, de Jong T, Itamura S, Chan KH, Tashiro M, Osterhaus AD. "Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques", *Nat Med.*, 10:290-3.
- ◆ 2004 Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Van Doornum GJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M, Osterhaus AD. "Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome", *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 101:1356-61.
- ◆ 2003 Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, van Amerongen G, van Doornum GJ, van den Hoogen BG, Peiris M, Lim W, Stohr K, Osterhaus AD. "Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus", *Nature*, 423:240.
- ◆ 2002 Jensen T, van de Bildt M, Dietz HH, Andersen TH, Hammer AS, Kuiken T, Osterhaus A. "Another phocine distemper outbreak in Europe", *Science*, 297:209.
- ◆ 2001 van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, Osterhaus AD. "A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease", *Nat Med.*, 7:719-24.
- ◆ 2001 de Jong JC, Claas EC, Osterhaus AD, Webster RG, Lim WL. "A pandemic warning?", *Nature*, 1997 389:554.

## Résumé des recherches de Sir John Skehel

Tous les virus connus de la grippe se trouvent chez les oiseaux, principalement aquatiques. Les hommes au contact des oiseaux infectés sont sporadiquement infectés et les virus aviaires acquièrent occasionnellement la capacité de passer d'un homme à l'autre. Lorsque cela arrive et qu'il y a peu ou pas d'immunité contre le virus aviaire dans la population humaine, une pandémie survient. Au XX<sup>e</sup> siècle, ce fut le cas en trois occasions : en 1918 pour la grippe espagnole et en 1957 et 1968, respectivement pour les gripes asiatique et hongkongaise.

La transmission d'homme à homme est facilitée par l'échange de gènes spécifiques entre les virus grippaux humain et aviaire au cours d'infections conjointes et par mutation des gènes codant pour les glycoprotéines membranaires du virus, l'hémagglutinine et la neuraminidase.

Les recherches de John Skehel ont porté sur les glycoprotéines membranaires virales provenant du VIH, du virus respiratoire syncytial, du virus Ebola et plus particulièrement des virus grippaux humain et aviaire. Les virus grippaux contiennent deux glycoprotéines, l'hémagglutinine et la neuraminidase.

L'hémagglutinine (HA) intervient dans la liaison du virus aux récepteurs cellulaires et la fusion membrane cellulaire-membrane virale pour commencer une infection tandis que la neuraminidase (NA) a un rôle dans la destruction du récepteur pour que les cellules puissent libérer les virus nouvellement formés à la fin d'une infection, permettant ainsi à de nouvelles cellules d'être infectées. Les travaux du professeur Skehel ont principalement porté sur l'HA, mais ses premières études ont montré par microscopie électronique et ultracentrifugation que la NA était un tétramère. Cette enzyme a attiré l'attention en tant que cible contre laquelle les médicaments anti-grippaux Tamiflu et Relenza ont été conçus.

Le premier travail du professeur Skehel sur l'HA comportait la détermination de ses structures primaire et secondaire dans des études qui caractérisaient les

intermédiaires biosynthétiques de l'HA et déterminaient que la molécule était composée de trois sous-unités. Ce travail a été suivi par la préparation de cristaux d'HA pour la cristallographie aux rayons-X et la détermination de sa structure tri-dimensionnelle. Ces études ont défini la taille et la forme du trimère et précisé les sites de surface qui variaient dans les mutants antigéniques. Elles ont aussi localisé la poche de liaison au récepteur acide sialique située sur la molécule à l'extrémité distale de la membrane et montré que le "peptide de fusion" hydrophobe était enfoui au centre du trimère.

Des études sur la base structurale de la reconnaissance des anticorps et les deux fonctions de l'HA, la liaison au récepteur et la fusion entre les membranes cellulaire et virale, ont ensuite constitué les principaux intérêts de recherche du professeur Skehel.

### Liaison au récepteur

Puisque les pandémies grippales du XX<sup>e</sup> siècle étaient causées par des virus qui tiraient leurs HAs de sources aviaires, des changements de spécificités de liaison étaient nécessaires avant que les virus puissent passer efficacement d'homme à homme pour provoquer une pandémie. La nature de ces changements et les mécanismes de liaison au récepteur par les HAs des trois virus provenant des pandémies de 1918, 1957 et 1968, ont été déterminés par cristallographie aux rayons X. Des études similaires ont été réalisées sur les HAs des virus aviaires H5 et H9 qui sont actuellement répandus chez les oiseaux et provoquent des infections sporadiques chez l'homme.

### Fusion membranaire

Il a été montré dans des expériences biochimiques et de cristallographie aux rayons X que les changements structuraux nécessaires pour activer le potentiel de fusion membranaire de l'HA sont considérables.

Le principal projet actuel dans le laboratoire du professeur Skehel comporte les analyses des propriétés de liaison aux récepteurs des glycoprotéines hémagglutinines (HAs) isolées des seize sous-types antigéniques de virus grippaux aviaires. L'objectif de ces études consiste à déterminer les virus, s'il y en a, qui ont le

potentiel d'être transmis aux hommes soit directement, comme cela semble être arrivé au cours de la pandémie de grippe espagnole de 1918, ou suite à des mutations dans la poche de liaison au récepteur comme ce fut le cas dans les pandémies asiatique et hongkongaise de 1957 et 1968 respectivement. En raison de la prévalence internationale chez les oiseaux des virus de sous-types H5 et H9 et de leur isolement chez des personnes infectées en Extrême-Orient, une attention particulière est d'abord portée aux HA de ces deux sous-types.

Ce travail de recherche comporte trois composantes principales :

1. La détermination par cristallographie aux rayons X des structures des HAs variants antigéniques à partir des virus, dans le cas des sous-types H5 et H9, obtenus à partir des cas sporadiques humains de grippe aviaire envoyés pour analyse au centre collaborateur OMS au NIMR à Mill Hill. Les structures sont déterminées comme des complexes d'HAs avec des analogues oligosaccharidiques des récepteurs humain et aviaire. Des représentants des trois clades (branches) antigéniques de H5 actuellement en circulation sont en cours d'analyse.
2. L'analyse de l'affinité et de la spécificité de liaison des HAs, réalisée par résonance plasmonique de surface en utilisant un système biosenseur BIAcore 2000. Une fétuine dérivée spécifiquement pour représenter les récepteurs humain et aviaire est utilisée comme analogue de récepteur.
3. La mutagenèse site-spécifique des HAs provenant de variants antigéniques pour déterminer les effets de mutations individuelles sur les propriétés de liaison aux récepteurs.

#### Principales publications du professeur John Skehel

- ◆ 2006 Russell, R.J, Haire, L.F, Stevens, D.J, Collins, P.J, Lin, Y.P, Blackburn, G.M, Hay, A.J, Gamblin, S.J. & Skehel, J.J. "The structure of H5N1 avian influenza neuraminidase suggests new opportunities for drug design", *Nature*, 443:45-49.
- ◆ 2004 Gamblin, S.J, Haire, L.F, Russell, R.J, Stevens, D.J, Xiao, B, Ha, Y, Vasisht, N, Steinhauer, D.A, Daniels, R.S, Elliot, A, Wiley, D.C. & Skehel, J.J., "The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin", *Science*, 19:1838-1842.
- ◆ 2001 Ha, Y, Stevens, D.J, Skehel J.J and Wiley, D.C., "X-ray structures of H5 avian and H9 swine influenza virus hemagglutinins bound to avian and human receptor analogs", *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 98:11181-11186.
- ◆ 1998 Chen, J, Lee, K.H, Steinhauer, D.A, Stevens, D.J, Skehel, J.J. & Wiley, D.C., "Structure of the haemagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation", *Cell* 95:409-417.
- ◆ 1994 Bullough, P.A, Hughson, F.M, Skehel, J.J. & Wiley, D.C., "Structure of influenza haemagglutinin at the pH of membrane fusion", *Nature*, 371:37-43.
- ◆ 1988 Weis, W, Brown, J.H, Cusack, S, Paulson, J.C, Skehel, J.J. & Wiley, D.C. "Structure of the influenza virus hemagglutinin complexed with its receptor, sialic acid", *Nature*, 333:426-431.
- ◆ 1983 Rogers, G.N, Paulson, J.C, Daniels, R.S, Skehel, J.J, Wilson, I.A. & Wiley, D.C. Single amino-acid substitutions in influenza hemagglutinin change receptor-binding specificity. *Nature*, 304:76-78.
- ◆ 1982 Skehel, J.J, Bayley, P.M, Brown, E.B, Martin, S.R, Waterfield, M.D, White, J.M, Wilson, A. & Wiley, D.C., "Changes in the conformation of the influenza virus haemagglutinin at the pH optimum for virus mediated membrane fusion", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79:968.
- ◆ 1981 Wiley, D.C, Wilson, I.A. & Skehel, J.J., "Structural identification of the antibody-binding sites of Hong Kong influenza haemagglutinin and their involvement in antigenic variation", *Nature*, 289:366-373.
- ◆ 1972 Brand, C.M, Skehel, J.J., "Crystalline antigen from the influenza virus envelope", *Nat New Biol*, 238:145-147.