

## Rétrosynthèse en biologie : production de molécules bioactives et dispositifs pour le diagnostic.

Jean-Loup FAULON

*Institut MICALIS, INRA-AgroParisTech, Jouy-en-Jossas  
MIB, Département de Chimie, Université de Manchester, Manchester*

La rétrosynthèse, conçue dans le cadre de la planification de synthèses organiques par E.J. Corey [1], peut aussi être appliquée en biologie et notamment en ingénierie métabolique. Le problème consiste à trouver des réactions enzymatiques de façon à synthétiser des molécules cibles à partir de métabolites naturellement produits par les organismes hôtes sur lesquels l'ingénierie est pratiquée. En biologie, les problèmes de rétrosynthèse sont moins complexes car l'ensemble des réactions est plus petit qu'en synthèse organique, toutefois il est nécessaire de coder ces réactions [2] et de rechercher les séquences enzymatiques capables de les catalyser. Pour ce faire, je présenterai des méthodes d'apprentissage automatique [3] issues de l'intelligence artificielle qui peuvent aussi être appliquées dans le cadre plus général de la rétrosynthèse organique [4].

Les méthodes de rétrosynthèse génèrent des cartes assez complexes et il est donc nécessaire d'énumérer les voies de synthèse et de les classer. Je présenterai des méthodes d'énumération et de classement [5] ainsi que leurs implémentations expérimentales pour la production de molécules bioactives dans des souches hôtes tel qu'*Escherichia coli* [6]. Les méthodes de rétrosynthèse s'appliquent aussi à la construction de biosenseur où il est nécessaire de trouver les réactions enzymatiques capables de transformer une molécule à détecter en une autre pouvant agir sur l'expression des gènes [7]. Je présenterai des applications dans le cadre de la détection de polluants environnementaux, de la détection de biomarqueurs [8] et de la construction de systèmes de détection multiplexés pouvant être utilisés comme outils de diagnostic.

### Références

1. Corey, E.J., The Logic of Chemical Synthesis: Multistep Synthesis of Complex Carbogenic Molecules (Nobel Lecture), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991. 30(5): p. 1521-3773.
2. Carbonell, P., et al., Stereo signature molecular descriptor, *Journal of chemical information and modeling*, 2013. 53(4): p. 887-897.
3. Mellor, J., et al., Semisupervised Gaussian Process for Automated Enzyme Search, *ACS Synth Biol*, 2016. 5(6): p. 518-28.
4. Wei, J.N., et al., Neural Networks for the Prediction of Organic Chemistry Reactions, *ACS Cent Sci*, 2016. 2(10): p. 725-732.
5. Carbonell, P., et al., XTMS: pathway design in an eXTended metabolic space, *Nucleic Acids Res*, 2014. 42: p. W389-94.
6. Fehér, T., et al., Validation of RetroPath, a computer-aided design tool for metabolic pathway engineering, *Biotechnology journal*, 2014. 9(11): p. 1446-1457.
7. Delepine, B., et al., SensiPath: computer-aided design of sensing-enabling metabolic pathways, *Nucleic Acids Res*, 2016. 44(W1): p. W226-31.

**Mots clés :** Biologie de Synthèse, Rétrosynthèse, Ingénierie Métabolique, Biosenseurs.