bioκ: un langage pour protéines et membranes

Cosimo Laneve, Fabien Tarissan

27 avril 2006

Quelques caractéristiques des systèmes qui nous intéressent

- Plusieurs éléments peuvent interagir au même moment par le biais de plusieurs sites de liaisons
  - compétition pour les ressources (sites)
  - simultanéité des interactions
  - non-déterminisme
- Les interactions font intervenir des éléments simples (protéines) ou complexes (cellules) et causent des changements locaux ou plus structurels
- Les interactions sont de nature stochastique
- Le comportement général est **déterministe**.

Quelques caractéristiques des systèmes qui nous intéressent

- Plusieurs éléments peuvent interagir au même moment par le biais de plusieurs sites de liaisons
  - compétition pour les ressources (sites)
  - simultanéité des interactions
  - non-déterminisme
- Les interactions font intervenir des éléments simples (protéines) ou complexes (cellules) et causent des changements locaux ou plus structurels
- Les interactions sont de nature stochastique
- Le comportement général est **déterministe**.

Quelques caractéristiques des systèmes qui nous intéressent

- Plusieurs éléments peuvent interagir au même moment par le biais de plusieurs sites de liaisons
  - compétition pour les ressources (sites)
  - simultanéité des interactions
  - non-déterminisme
- Les interactions font intervenir des éléments simples (protéines) ou complexes (cellules) et causent des changements locaux ou plus structurels
- Les interactions sont de nature stochastique
- Le comportement général est **déterministe**.

Quelques caractéristiques des systèmes qui nous intéressent

- Plusieurs éléments peuvent interagir au même moment par le biais de plusieurs sites de liaisons
  - compétition pour les ressources (sites)
  - simultanéité des interactions
  - non-déterminisme
- Les interactions font intervenir des éléments simples (protéines) ou complexes (cellules) et causent des changements locaux ou plus structurels
- Les interactions sont de nature stochastique
- Le comportement général est **déterministe**.

Deux directions différentes

Deux approches différentes :

- Basée sur le π-calcul (Regev-Shapiro, Danos-Laneve) : κ-calcul
- Basée sur les Ambients (Cardelli) : Brane Calcul

Modélisant des systèmes biologiques différents :

- Voie de signalisation, réseaux de régulations génétiques, ...
- Transports de molécules, infections virales, ...

À la π-calcul

On a une approche de type algébrique basée sur le π-calcul.

- Peu de briques élémentaires
- Mais un rendu fidèle des interactions biologiques
- Une sémantique compositionnelle basée sur une notion d'interaction.

Mais cette simplicité a un coût :

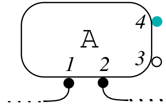
- en terme d'expressivité
- en terme de comportements probabilistes
- en terme de mecanismes transactionnels

Un langage pour les protéines . . .

Protéines $\mathrm{A}(\sigma)$

- A appartient à un ensemble dénombrable de *noms de protéine*
- Pour chaque A, $\mathfrak{s}(a)$ représente le nombre de *sites de liaisons*
- On se donne un ensemble $\mathcal{E}$ de *noms de liaison* : x, y, z, etc.
  $v, h \notin \mathcal{E}$
- σ est une fonction totale de $1..\mathfrak{s}(a)$ dans $\{v, h\} \cup \mathcal{E}$ telle que σ est injective sur $\mathcal{E}$

Version graphique :



○ *visible site*
● *hidden site*
● *bound site*

Ce qui s'écrit $\mathrm{A}(1^x + 2^z + 3^v + 4^h)$ (ou bien $\mathrm{A}(1^x + 2^z + 3 + \overline{4})$)

. . . et les membranes

Cellules $\llparenthesis M \rrparenthesis [S]$

- M est la *membrane*
- S est une solution biologique (qui peut contenir des cellules)

- **Contraintes de cohérence** :
  - (*cohérence des liaisons*) Tout nom de liaison apparaît exactement 2 fois
  - (*cohérence des membranes*) Une membrane est un groupe de protéines (on ne représente pas la bicouche lipidique)
  - (*cohérence noyau-membrane*) Les connexions *pendantes* du noyau son rattachées à la membrane qui l'entoure (pour tout $\llparenthesis S \rrparenthesis [T]$, $\mathrm{de}(T) \subseteq \mathrm{de}(S)$).

. . . et les membranes

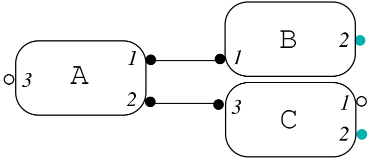
Cellules $\llparenthesis \mathsf{M} \rrparenthesis [\mathsf{S}]$

- M est la *membrane*
- S est une solution biologique (qui peut contenir des cellules)

- **Contraintes de cohérence** :
  - (*cohérence des liaisons*) Tout nom de liaison apparaît exactement 2 fois
  - (*cohérence des membranes*) Une membrane est un groupe de protéines (on ne représente pas la bicouche lipidique)
  - (*cohérence noyau-membrane*) Les connexions *pendantes* du noyau son rattachées à la membrane qui l'entoure (pour tout $\llparenthesis \mathsf{S} \rrparenthesis [\mathsf{T}]$, $\mathtt{de}(\mathsf{T}) \subseteq \mathtt{de}(\mathsf{S})$).

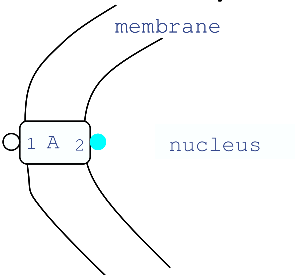
Exemple en bioκ

complexes protéiniques :



$$\mathrm{A}(1^x + 2^y + 3)\ ,\ \mathrm{B}(1^x + \overline{2})\ ,$$
$$\mathrm{C}(1 + \overline{2} + 3^y)$$

cellules avec récepteur transmembranaire :



$$(\!|\ \mathrm{A}(1 + \overline{2})\ |\!)[\mathsf{S}]$$

bioκ : la syntaxe

Solutions S :

S ::=		**solution**
	$\mathbf{0}$	(solution vide)
	$\mathrm{A}(\sigma)$	(protéine)
	$(\!|\, \mathsf{S} \,|\!)[\mathsf{S}]$	(cellule)
	$\mathsf{S}\ ,\ \mathsf{S}$	(groupe)

fonctions auxiliaires :

- en($\cdot$) renvoie l'ensemble des *noms de connexion*
- de($\cdot$) renvoie l'ensemble des *noms de connexion pendante*

bioκ : la syntaxe

Solutions S :

S ::=		**solution**
	$\mathbf{0}$	(solution vide)
	$\mathrm{A}(\sigma)$	(protéine)
	$(\!\vert \mathsf{S} \vert\!)[\mathsf{S}]$	(cellule)
	S , S	(groupe)

fonctions auxiliaires :

- $\mathtt{en}(\cdot)$ renvoie l'ensemble des *noms de connexion*
- $\mathtt{de}(\cdot)$ renvoie l'ensemble des *noms de connexion pendante*

Quelques notations

- On note $\phi, \psi, \cdots$, les fonctions partielles des sites dans $\{v, h\}$ et $\overline{\phi}$ un changement effectué sur cette interface.
- α, β, etc. désignent le triplet (A, i, ϕ), tels que $\{i\} \uplus \mathrm{dom}(\phi) \subseteq 1..\mathfrak{s}(\mathrm{A})$
- complexations $\overset{\bullet}{\mathcal{R}}$ et decomplexations $\overset{\circ}{\mathcal{R}}$ sont des relations symétriques (α, β)
- $\alpha \in \overset{\circ}{\mathcal{R}}$ si il existe β tel que $(\alpha, \beta) \in \overset{\circ}{\mathcal{R}}$ (idem pour $\overset{\bullet}{\mathcal{R}}$)
- $\overset{\circ\bullet}{x}$ désigne soit $\overset{\circ}{x}$ soit $\overset{\bullet}{x}$; de même $\overset{\circ\bullet}{\mathcal{R}}$ désigne soit $\overset{\circ}{\mathcal{R}}$ soit $\overset{\bullet}{\mathcal{R}}$
- μ désigne τ ou $\alpha, \overset{\circ}{x}$ ou $\alpha, \overset{\bullet}{x}$

bioκ : Le système de transition

La relation de transition $\xrightarrow{\mu}$ est la plus petite relation satisfaisant les réductions suivantes :

- **interactions protéines-protéines**

$$\frac{(\mathrm{A}, a, \phi) \in \overset{\bullet}{\mathcal{R}} \qquad x \notin \mathtt{en}(\sigma)}{\mathrm{A}(a + \phi + \sigma) \xrightarrow{\mathrm{A}, a, \phi, \overset{\bullet}{x}} \mathrm{A}(a^x + \overline{\phi} + \sigma)} \qquad \frac{(\mathrm{A}, a, \phi) \in \overset{\circ}{\mathcal{R}}}{\mathrm{A}(a^x + \phi + \sigma) \xrightarrow{\mathrm{A}, a, \phi, \overset{\circ}{x}} \mathrm{A}(a + \overline{\phi} + \sigma)}$$

$$\frac{\mathsf{S} \xrightarrow{\alpha, \overset{\circ\bullet}{x}} \mathsf{S}' \quad \mathsf{T} \xrightarrow{\beta, \overset{\circ\bullet}{x}} \mathsf{T}' \quad (\alpha, \beta) \in \overset{\circ\bullet}{\mathcal{R}}}{\mathsf{S} \, , \, \mathsf{T} \xrightarrow{\tau} \mathsf{S}' \, , \, \mathsf{T}'} \qquad \frac{\mathsf{S} \xrightarrow{\mu} \mathsf{S}' \quad \mathtt{diff}(\mathsf{S}, \mathsf{S}') \cap \mathtt{en}(\mathsf{T}) = \emptyset}{\mathsf{S} \, , \, \mathsf{T} \xrightarrow{\mu} \mathsf{S}' \, , \, \mathsf{T}}$$

plus les règles symétriques pour le groupe

bioκ : Le système de transition

- **interactions protéines-membranes**

$$\frac{\mathsf{M} \xrightarrow{\alpha,\overset{\circ\bullet}{x}} \mathsf{M}' \quad \mathsf{S} \xrightarrow{\beta,\overset{\circ\bullet}{x}} \mathsf{S}' \quad (\alpha,\beta) \in \overset{\circ\bullet}{\mathcal{R}}}{\llparenthesis\, \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} \llparenthesis\, \mathsf{M}' \,\rrparenthesis [\mathsf{S}']}$$

- **interactions cellulaires**

$$\frac{\mathsf{S} \xrightarrow{\tau} \mathsf{S}' \qquad \mathtt{diff}(\mathsf{S},\mathsf{S}') \cap \mathtt{en}(\mathsf{M}) = \emptyset}{\llparenthesis\, \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} \llparenthesis\, \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\mathsf{S}']} \qquad \frac{\mathsf{M} \xrightarrow{\mu} \mathsf{M}' \qquad \mathtt{diff}(\mathsf{M},\mathsf{M}') \cap \mathtt{en}(\mathsf{S}) = \emptyset}{\llparenthesis\, \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\mathsf{S}] \xrightarrow{\mu} \llparenthesis\, \mathsf{M}' \,\rrparenthesis [\mathsf{S}]}$$

remarques : 1. Chaque nom créé est *frais*

2. La dernière règle permet de modéliser l'interaction entre une membrane et une protéine extérieure à la membrane

3. Le noyau n'interagit jamais avec un élément extérieur à la cellule

4. Les réductions ne changent pas la structure cellulaire ! – core bioκ

bioκ : Le système de transition

- **interactions protéines-membranes**

$$\frac{\mathsf{M} \xrightarrow{\alpha, \overset{\circ\bullet}{x}} \mathsf{M}' \quad \mathsf{S} \xrightarrow{\beta, \overset{\circ\bullet}{x}} \mathsf{S}' \quad (\alpha, \beta) \in \overset{\circ\bullet}{\mathcal{R}}}{(\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!|\, \mathsf{M}' \,|\!)[\mathsf{S}']}$$

- **interactions cellulaires**

$$\frac{\begin{array}{c}\mathsf{S} \xrightarrow{\tau} \mathsf{S}' \\ \mathtt{diff}(\mathsf{S}, \mathsf{S}') \cap \mathtt{en}(\mathsf{M}) = \emptyset\end{array}}{(\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}']} \qquad \frac{\begin{array}{c}\mathsf{M} \xrightarrow{\mu} \mathsf{M}' \\ \mathtt{diff}(\mathsf{M}, \mathsf{M}') \cap \mathtt{en}(\mathsf{S}) = \emptyset\end{array}}{(\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\mu} (\!|\, \mathsf{M}' \,|\!)[\mathsf{S}]}$$

remarques : 1. Chaque nom créé est *frais*

2. La dernière règle permet de modéliser l'interaction entre une membrane et une protéine extérieure à la membrane
3. Le noyau n'interagit jamais avec un élément extérieur à la cellule
4. Les réductions ne changent pas la structure cellulaire ! – core bioκ

bioκ : Le système de transition

- **interactions protéines-membranes**

$$\frac{\mathsf{M} \xrightarrow{\alpha, \overset{\circ\bullet}{x}} \mathsf{M}' \quad \mathsf{S} \xrightarrow{\beta, \overset{\circ\bullet}{x}} \mathsf{S}' \quad (\alpha, \beta) \in \overset{\circ\bullet}{\mathcal{R}}}{(\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!|\, \mathsf{M}' \,|\!)[\mathsf{S}']}$$

- **interactions cellulaires**

$$\frac{\mathsf{S} \xrightarrow{\tau} \mathsf{S}' \quad \mathtt{diff}(\mathsf{S}, \mathsf{S}') \cap \mathtt{en}(\mathsf{M}) = \emptyset}{(\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}']} \qquad \frac{\mathsf{M} \xrightarrow{\mu} \mathsf{M}' \quad \mathtt{diff}(\mathsf{M}, \mathsf{M}') \cap \mathtt{en}(\mathsf{S}) = \emptyset}{(\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\mu} (\!|\, \mathsf{M}' \,|\!)[\mathsf{S}]}$$

remarques : 1. Chaque nom créé est *frais*

2. La dernière règle permet de modéliser l'interaction entre une membrane et une protéine extérieure à la membrane
3. Le noyau n'interagit jamais avec un élément extérieur à la cellule
4. Les réductions ne changent pas la structure cellulaire ! – core bioκ

bioκ : Le système de transition

- **interactions protéines-membranes**

$$\frac{\mathsf{M} \xrightarrow{\alpha, \overset{\circ\bullet}{x}} \mathsf{M}' \quad \mathsf{S} \xrightarrow{\beta, \overset{\circ\bullet}{x}} \mathsf{S}' \quad (\alpha, \beta) \in \overset{\circ\bullet}{\mathcal{R}}}{(\!| \mathsf{M} |\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!| \mathsf{M}' |\!)[\mathsf{S}']}$$

- **interactions cellulaires**

$$\frac{\mathsf{S} \xrightarrow{\tau} \mathsf{S}' \quad \mathtt{diff}(\mathsf{S}, \mathsf{S}') \cap \mathtt{en}(\mathsf{M}) = \emptyset}{(\!| \mathsf{M} |\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!| \mathsf{M} |\!)[\mathsf{S}']} \qquad \frac{\mathsf{M} \xrightarrow{\mu} \mathsf{M}' \quad \mathtt{diff}(\mathsf{M}, \mathsf{M}') \cap \mathtt{en}(\mathsf{S}) = \emptyset}{(\!| \mathsf{M} |\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\mu} (\!| \mathsf{M}' |\!)[\mathsf{S}]}$$

remarques : 1. Chaque nom créé est *frais*

2. La dernière règle permet de modéliser l'interaction entre une membrane et une protéine extérieure à la membrane
3. Le noyau n'interagit jamais avec un élément extérieur à la cellule
4. Les réductions ne changent pas la structure cellulaire ! – core bioκ

bioκ : Le système de transition

- **interactions protéines-membranes**

$$\frac{\mathsf{M} \xrightarrow{\alpha,\overset{\circ\bullet}{x}} \mathsf{M}' \quad \mathsf{S} \xrightarrow{\beta,\overset{\circ\bullet}{x}} \mathsf{S}' \quad (\alpha,\beta) \in \overset{\circ\bullet}{\mathcal{R}}}{(\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!|\, \mathsf{M}' \,|\!)[\mathsf{S}']}$$

- **interactions cellulaires**

$$\frac{\mathsf{S} \xrightarrow{\tau} \mathsf{S}' \qquad \mathtt{diff}(\mathsf{S},\mathsf{S}') \cap \mathtt{en}(\mathsf{M}) = \emptyset}{(\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}']} \qquad \frac{\mathsf{M} \xrightarrow{\mu} \mathsf{M}' \qquad \mathtt{diff}(\mathsf{M},\mathsf{M}') \cap \mathtt{en}(\mathsf{S}) = \emptyset}{(\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\mu} (\!|\, \mathsf{M}' \,|\!)[\mathsf{S}]}$$

remarques : 1. Chaque nom créé est *frais*

2. La dernière règle permet de modéliser l'interaction entre une membrane et une protéine extérieure à la membrane
3. Le noyau n'interagit jamais avec un élément extérieur à la cellule
4. Les réductions ne changent pas la structure cellulaire ! – core bioκ

bioκ : La cascade RTK-MAPK

1. Une forme dimérique de la protéine EGF se lie aux deux récepteurs EGFR situés dans la membrane plasmique.
2. Chaque récepteur EGRF active un site spécifique du recepteur auquel il est lié
3. Le recepteur EGFR se lie alors à une protéine adaptatrice SHC et active celle-ci
4. …ce qui déclenche à l'intérieur de la cellule une cascade d'intéractions jusqu'au noyau

$$((\mathrm{EGF}, 1, \overline{2}), (\mathrm{EGF}, 1, \overline{2})) \in \dot{\mathcal{R}} \quad (1)$$
$$((\mathrm{EGF}, 2, \emptyset), (\mathrm{EGFR}, 1, \overline{4})) \in \dot{\mathcal{R}} \quad (2)$$
$$((\mathrm{EGFR}, 2, \overline{3}+4), (\mathrm{EGFR}, 2, \overline{3}+4)) \in \dot{\mathcal{R}} \quad (3)$$
$$((\mathrm{EGFR}, 2, \emptyset), (\mathrm{EGFR}, 2, \emptyset)) \in \mathring{\mathcal{R}} \quad (3')$$
$$((\mathrm{EGFR}, 3, \emptyset), (\mathrm{SHC}, 1, \overline{2})) \in \dot{\mathcal{R}} \quad (4)$$

bioκ : La cascade RTK-MAPK

1. Une forme dimérique de la protéine EGF se lie aux deux récepteurs EGFR situés dans la membrane plasmique.
2. Chaque récepteur EGRF active un site spécifique du recepteur auquel il est lié
3. Le recepteur EGFR se lie alors à une protéine adaptatrice SHC et active celle-ci
4. . . . ce qui déclenche à l'intérieur de la cellule une cascade d'intéractions jusqu'au noyau

$$
\begin{array}{rcl}
((\text{EGF}, 1, \overline{2}), (\text{EGF}, 1, \overline{2})) & \in \overset{\bullet}{\mathcal{R}} & (1) \\
((\text{EGF}, 2, \emptyset), (\text{EGFR}, 1, \overline{4})) & \in \overset{\bullet}{\mathcal{R}} & (2) \\
((\text{EGFR}, 2, \overline{3} + 4), (\text{EGFR}, 2, \overline{3} + 4)) & \in \overset{\bullet}{\mathcal{R}} & (3) \\
((\text{EGFR}, 2, \emptyset), (\text{EGFR}, 2, \emptyset)) & \in \overset{\circ}{\mathcal{R}} & (3') \\
((\text{EGFR}, 3, \emptyset), (\text{SHC}, 1, \overline{2})) & \in \overset{\bullet}{\mathcal{R}} & (4)
\end{array}
$$

bioκ : La cascade RTK-MAPK

$$\textsc{egf}(1+\overline{2}),\ \textsc{egf}(1+\overline{2})$$
$$(\!|\,\textsc{egfr}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \textsc{egfr}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}]$$

$$\xrightarrow{\tau}\ \textsc{egf}(1^z+2),\ \textsc{egf}(1^z+2)\quad (\!|\,\textsc{egfr}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \textsc{egfr}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] \tag{1}$$

$$\xrightarrow{\tau}\ \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2)\quad (\!|\,\textsc{egfr}(1^y+2+\overline{3}+4),\ \textsc{egfr}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] \tag{2}$$

$$\xrightarrow{\tau}\ \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2^u)\quad (\!|\,\textsc{egfr}(1^y+2+\overline{3}+4),\ \textsc{egfr}(1^u+2+\overline{3}+4),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] \tag{2}$$

$$\xrightarrow{\tau}\ \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2^u)\quad (\!|\,\textsc{egfr}(1^y+2^x+3+\overline{4}),\ \textsc{egfr}(1^u+2^x+3+\overline{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] \tag{3}$$

$$\xrightarrow{\tau}\ \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2^u)\quad (\!|\,\textsc{egfr}(1^y+2+3+\overline{4}),\ \textsc{egfr}(1^u+2+3+\overline{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] \tag{3'}$$

$$\xrightarrow{\tau}\ \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2^u)\quad (\!|\,\textsc{egfr}(1^y+2+3^x+\overline{4}),\ \textsc{egfr}(1^u+2+3+\overline{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1^x+2),\ \mathsf{S}] \tag{4}$$

bioκ : La cascade RTK-MAPK

$$
\begin{array}{lr}
\textsc{egf}(1+\bar{2}),\ \textsc{egf}(1+\bar{2}) & \\
(\!|\,\textsc{egfr}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \textsc{egfr}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] & \\
\xrightarrow{\tau}\ \textsc{egf}(1^z+2),\ \textsc{egf}(1^z+2) & \\
\quad (\!|\,\textsc{egfr}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \textsc{egfr}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] & (1) \\
\xrightarrow{\tau}\ \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2) & \\
\quad (\!|\,\textsc{egfr}(1^y+2+\bar{3}+4),\ \textsc{egfr}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] & (2) \\
\xrightarrow{\tau}\ \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2^u) & \\
\quad (\!|\,\textsc{egfr}(1^y+2+\bar{3}+4),\ \textsc{egfr}(1^u+2+\bar{3}+4),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] & (2) \\
\xrightarrow{\tau}\ \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2^u) & \\
\quad (\!|\,\textsc{egfr}(1^y+2^x+3+\bar{4}),\ \textsc{egfr}(1^u+2^x+3+\bar{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] & (3) \\
\xrightarrow{\tau}\ \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2^u) & \\
\quad (\!|\,\textsc{egfr}(1^y+2+3+\bar{4}),\ \textsc{egfr}(1^u+2+3+\bar{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] & (3') \\
\xrightarrow{\tau}\ \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2^u) & \\
\quad (\!|\,\textsc{egfr}(1^y+2+3^x+\bar{4}),\ \textsc{egfr}(1^u+2+3+\bar{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\textsc{shc}(1^x+2),\ \mathsf{S}] & (4)
\end{array}
$$

bioκ : La cascade RTK-MAPK

$$
\begin{array}{lll}
 & \mathrm{EGF}(1+\overline{2}),\ \mathrm{EGF}(1+\overline{2}) & \\
 & (\!|\, \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathsf{M} \,|\!) [\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] & \\
\xrightarrow{\tau} & \mathrm{EGF}(1^z+2),\ \mathrm{EGF}(1^z+2) & \\
 & (\!|\, \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathsf{M} \,|\!) [\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] & (1) \\
\xrightarrow{\tau} & \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2) & \\
 & (\!|\, \mathrm{EGFR}(1^y+2+\overline{3}+4),\ \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathsf{M} \,|\!) [\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] & (2) \\
\xrightarrow{\tau} & \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u) & \\
 & (\!|\, \mathrm{EGFR}(1^y+2+\overline{3}+4),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2+\overline{3}+4),\ \mathsf{M} \,|\!) [\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] & (2) \\
\xrightarrow{\tau} & \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u) & \\
 & (\!|\, \mathrm{EGFR}(1^y+2^x+3+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2^x+3+\overline{4}),\ \mathsf{M} \,|\!) [\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] & (3) \\
\xrightarrow{\tau} & \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u) & \\
 & (\!|\, \mathrm{EGFR}(1^y+2+3+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2+3+\overline{4}),\ \mathsf{M} \,|\!) [\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] & (3') \\
\xrightarrow{\tau} & \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u) & \\
 & (\!|\, \mathrm{EGFR}(1^y+2+3^x+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2+3+\overline{4}),\ \mathsf{M} \,|\!) [\mathrm{SHC}(1^x+2),\ \mathsf{S}] & (4)
\end{array}
$$

bioκ : La cascade RTK-MAPK

$$
\begin{aligned}
& \textsc{egf}(1+\bar{2}),\ \textsc{egf}(1+\bar{2}) \\
& \llparenthesis\, \textsc{egfr}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \textsc{egfr}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\textsc{shc}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] \\
\xrightarrow{\tau}\ & \textsc{egf}(1^z+2),\ \textsc{egf}(1^z+2) \\
& \llparenthesis\, \textsc{egfr}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \textsc{egfr}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\textsc{shc}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] && (1) \\
\xrightarrow{\tau}\ & \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2) \\
& \llparenthesis\, \textsc{egfr}(1^y+2+\bar{3}+4),\ \textsc{egfr}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\textsc{shc}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] && (2) \\
\xrightarrow{\tau}\ & \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2^u) \\
& \llparenthesis\, \textsc{egfr}(1^y+2+\bar{3}+4),\ \textsc{egfr}(1^u+2+\bar{3}+4),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\textsc{shc}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] && (2) \\
\xrightarrow{\tau}\ & \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2^u) \\
& \llparenthesis\, \textsc{egfr}(1^y+2^x+3+\bar{4}),\ \textsc{egfr}(1^u+2^x+3+\bar{4}),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\textsc{shc}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] && (3) \\
\xrightarrow{\tau}\ & \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2^u) \\
& \llparenthesis\, \textsc{egfr}(1^y+2+3+\bar{4}),\ \textsc{egfr}(1^u+2+3+\bar{4}),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\textsc{shc}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] && (3') \\
\xrightarrow{\tau}\ & \textsc{egf}(1^z+2^y),\ \textsc{egf}(1^z+2^u) \\
& \llparenthesis\, \textsc{egfr}(1^y+2+3^x+\bar{4}),\ \textsc{egfr}(1^u+2+3+\bar{4}),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\textsc{shc}(1^x+2),\ \mathsf{S}] && (4)
\end{aligned}
$$

bioκ : La cascade RTK-MAPK

$$\mathrm{EGF}(1+\overline{2}),\ \mathrm{EGF}(1+\overline{2})$$
$$(\!|\ \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathsf{M}\ |\!)[\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}]$$

$$\xrightarrow{\tau} \mathrm{EGF}(1^z+2),\ \mathrm{EGF}(1^z+2)$$
$$(\!|\ \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathsf{M}\ |\!)[\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] \quad (1)$$

$$\xrightarrow{\tau} \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2)$$
$$(\!|\ \mathrm{EGFR}(1^y+2+\overline{3}+4),\ \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathsf{M}\ |\!)[\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] \quad (2)$$

$$\xrightarrow{\tau} \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u)$$
$$(\!|\ \mathrm{EGFR}(1^y+2+\overline{3}+4),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2+\overline{3}+4),\ \mathsf{M}\ |\!)[\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] \quad (2)$$

$$\xrightarrow{\tau} \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u)$$
$$(\!|\ \mathrm{EGFR}(1^y+2^x+3+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2^x+3+\overline{4}),\ \mathsf{M}\ |\!)[\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] \quad (3)$$

$$\xrightarrow{\tau} \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u)$$
$$(\!|\ \mathrm{EGFR}(1^y+2+3+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2+3+\overline{4}),\ \mathsf{M}\ |\!)[\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] \quad (3')$$

$$\xrightarrow{\tau} \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u)$$
$$(\!|\ \mathrm{EGFR}(1^y+2+3^x+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2+3+\overline{4}),\ \mathsf{M}\ |\!)[\mathrm{SHC}(1^x+2),\ \mathsf{S}] \quad (4)$$

bioκ : La cascade RTK-MAPK

$$
\begin{aligned}
&\mathrm{EGF}(1+\overline{2}),\ \mathrm{EGF}(1+\overline{2})\\
&\llparenthesis\, \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}]\\
\xrightarrow{\tau}\ &\mathrm{EGF}(1^z+2),\ \mathrm{EGF}(1^z+2)\\
&\quad \llparenthesis\, \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] && (1)\\
\xrightarrow{\tau}\ &\mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2)\\
&\quad \llparenthesis\, \mathrm{EGFR}(1^y+2+\overline{3}+4),\ \mathrm{EGFR}(1+2+\overline{3}+\overline{4}),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] && (2)\\
\xrightarrow{\tau}\ &\mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u)\\
&\quad \llparenthesis\, \mathrm{EGFR}(1^y+2+\overline{3}+4),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2+\overline{3}+4),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] && (2)\\
\xrightarrow{\tau}\ &\mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u)\\
&\quad \llparenthesis\, \mathrm{EGFR}(1^y+2^x+3+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2^x+3+\overline{4}),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] && (3)\\
\xrightarrow{\tau}\ &\mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u)\\
&\quad \llparenthesis\, \mathrm{EGFR}(1^y+2+3+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2+3+\overline{4}),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\mathrm{SHC}(1+\overline{2}),\ \mathsf{S}] && (3')\\
\xrightarrow{\tau}\ &\mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u)\\
&\quad \llparenthesis\, \mathrm{EGFR}(1^y+2+3^x+\overline{4}),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2+3+\overline{4}),\ \mathsf{M} \,\rrparenthesis [\mathrm{SHC}(1^x+2),\ \mathsf{S}] && (4)
\end{aligned}
$$

bioκ : La cascade RTK-MAPK

$$\mathrm{EGF}(1+\bar{2}),\ \mathrm{EGF}(1+\bar{2})$$
$$(\!|\,\mathrm{EGFR}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \mathrm{EGFR}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\mathrm{SHC}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}]$$
$$\xrightarrow{\tau}\ \mathrm{EGF}(1^z+2),\ \mathrm{EGF}(1^z+2)$$
$$(\!|\,\mathrm{EGFR}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \mathrm{EGFR}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\mathrm{SHC}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] \quad (1)$$
$$\xrightarrow{\tau}\ \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2)$$
$$(\!|\,\mathrm{EGFR}(1^y+2+\bar{3}+4),\ \mathrm{EGFR}(1+2+\bar{3}+\bar{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\mathrm{SHC}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] \quad (2)$$
$$\xrightarrow{\tau}\ \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u)$$
$$(\!|\,\mathrm{EGFR}(1^y+2+\bar{3}+4),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2+\bar{3}+4),\ \mathsf{M}\,|\!)[\mathrm{SHC}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] \quad (2)$$
$$\xrightarrow{\tau}\ \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u)$$
$$(\!|\,\mathrm{EGFR}(1^y+2^x+3+\bar{4}),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2^x+3+\bar{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\mathrm{SHC}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] \quad (3)$$
$$\xrightarrow{\tau}\ \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u)$$
$$(\!|\,\mathrm{EGFR}(1^y+2+3+\bar{4}),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2+3+\bar{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\mathrm{SHC}(1+\bar{2}),\ \mathsf{S}] \quad (3')$$
$$\xrightarrow{\tau}\ \mathrm{EGF}(1^z+2^y),\ \mathrm{EGF}(1^z+2^u)$$
$$(\!|\,\mathrm{EGFR}(1^y+2+3^x+\bar{4}),\ \mathrm{EGFR}(1^u+2+3+\bar{4}),\ \mathsf{M}\,|\!)[\mathrm{SHC}(1^x+2),\ \mathsf{S}] \quad (4)$$

Pour comparer des systèmes

Quelques notations :

- $\mathsf{S} \stackrel{\tau}{\Longrightarrow} \mathsf{S}'$ représente $\mathsf{S} \xrightarrow{\tau}^{*} \mathsf{S}'$
- $\mathsf{S} \stackrel{\mu}{\Longrightarrow} \mathsf{S}'$, avec $\mu \neq \tau$, représente $\mathsf{S} \xrightarrow{\tau}^{*} \xrightarrow{\mu} \xrightarrow{\tau}^{*} \mathsf{S}'$

Une *bisimulation (faible)* est une relation symétrique $\mathfrak{R}$ entre solutions tel que si $\mathsf{S}\ \mathfrak{R}\ \mathsf{T}$ alors :

- si $\mathsf{S} \xrightarrow{\tau} \mathsf{S}'$ alors $\mathsf{T} \stackrel{\tau}{\Longrightarrow} \mathsf{T}'$ et $\mathsf{S}'\mathfrak{R}\mathsf{T}'$
- si $\alpha \in \overset{\bullet}{\mathcal{R}}$ et $\mathsf{S} \xrightarrow{\alpha, \overset{\bullet}{x}} \mathsf{S}'$ alors $\mathsf{T} \stackrel{\alpha, \overset{\bullet}{y}}{\Longrightarrow} \mathsf{T}'$ et $\mathsf{S}'\mathfrak{R}\mathsf{T}'$
- si $\alpha \in \overset{\circ}{\mathcal{R}}$ et $\mathsf{S} \xrightarrow{\alpha, \overset{\circ}{x}} \mathsf{S}'$ alors $\mathsf{T} \stackrel{\alpha, \overset{\circ}{y}}{\Longrightarrow} \mathsf{T}'$ et $\mathsf{S}'\mathfrak{R}\mathsf{T}'$.

On note $\mathsf{S} \approx \mathsf{T}$ s'il existe une bisimulation $\mathfrak{R}$ tel que $\mathsf{S}\ \mathfrak{R}\ \mathsf{T}$.

Proriétés du langage

- Le système de transition préserve les conditions de cohérence
- " , " est un monoïde abélien ayant pour identité $\mathbf{0}$:

$$S\,,T \approx T\,,S \qquad (S\,,T)\,,R \approx S\,,(T\,,R) \qquad S\,,\mathbf{0} \approx S$$

- $\approx$ est préservé par renomage injectif : soit ι un renomage injectif sur $\mathcal{E}$, alors $S \approx \iota(S)$.
- La sémantique d'une solution est définie en observant ses capacités d'interaction **sans analyser tous les contextes possibles**

Proriétés du langage

- Le système de transition préserve les conditions de cohérence
- " , " est un monoïde abélien ayant pour identité $\mathbf{0}$:

$$S , T \approx T , S \qquad (S , T) , R \approx S , (T , R) \qquad S , \mathbf{0} \approx S$$

- $\approx$ est préservé par renomage injectif : soit ι un renomage injectif sur $\mathcal{E}$, alors $S \approx \iota(S)$.
- La sémantique d'une solution est définie en observant ses capacités d'interaction **sans analyser tous les contextes possibles**

Proriétés du langage

- Le système de transition préserve les conditions de cohérence
- " , " est un monoïde abélien ayant pour identité $\mathbf{0}$:

$$S\,,T \approx T\,,S \qquad (S\,,T)\,,R \approx S\,,(T\,,R) \qquad S\,,\mathbf{0} \approx S$$

- $\approx$ est préservé par renomage injectif : soit ι un renomage injectif sur $\mathcal{E}$, alors $S \approx \iota(S)$.
- La sémantique d'une solution est définie en observant ses capacités d'interaction **sans analyser tous les contextes possibles**

Proriétés du langage

- Le système de transition préserve les conditions de cohérence
- " , " est un monoïde abélien ayant pour identité $\mathbf{0}$:

$$\mathsf{S}\,,\mathsf{T} \approx \mathsf{T}\,,\mathsf{S} \qquad (\mathsf{S}\,,\mathsf{T})\,,\mathsf{R} \approx \mathsf{S}\,,(\mathsf{T}\,,\mathsf{R}) \qquad \mathsf{S}\,,\mathbf{0} \approx \mathsf{S}$$

- $\approx$ est préservé par renomage injectif : soit ι un renomage injectif sur $\mathcal{E}$, alors $\mathsf{S} \approx \iota(\mathsf{S})$.
- La sémantique d'une solution est définie en observant ses capacités d'interaction **sans analyser tous les contextes possibles**

Proriétés du langage

- Le système de transition préserve les conditions de cohérence
- " , " est un monoïde abélien ayant pour identité $\mathbf{0}$:

$$\mathsf{S}\,,\mathsf{T} \approx \mathsf{T}\,,\mathsf{S} \qquad (\mathsf{S}\,,\mathsf{T})\,,\mathsf{R} \approx \mathsf{S}\,,(\mathsf{T}\,,\mathsf{R}) \qquad \mathsf{S}\,,\mathbf{0} \approx \mathsf{S}$$

- $\approx$ est préservé par renomage injectif : soit ι un renomage injectif sur $\mathcal{E}$, alors $\mathsf{S} \approx \iota(\mathsf{S})$.
- La sémantique d'une solution est définie en observant ses capacités d'interaction **sans analyser tous les contextes possibles**

Pourquoi la notion de membrane ?

- Prendre en compte les fusions entre membranes :
  - $(\!| M |\!)[S] \; , (\!| N |\!)[T] \longrightarrow (\!| M , N |\!)[S , T]$
  - $(\!| M |\!)[S , (\!| N |\!)[T]] \longrightarrow (\!| M , N |\!)[S] \; , T$

- Prendre en compte les séparations de membranes :
  - $(\!| M_1 , M_2 |\!)[S] \; , T \longrightarrow (\!| M_1 |\!)[S , (\!| M_2 |\!)[T]]$
  - $(\!| M_1 , M_2 |\!)[S , T] \longrightarrow (\!| M_1 |\!)[S] \; , (\!| M_2 |\!)[T]$

Pourquoi la notion de membrane ?

- Prendre en compte les fusions entre membranes :
  - $(\!|M|\!)[S]\ ,\ (\!|N|\!)[T] \longrightarrow (\!|M, N|\!)[S, T]$
  - $(\!|M|\!)[S, (\!|N|\!)[T]] \longrightarrow (\!|M, N|\!)[S]\ ,\ T$
- Prendre en compte les séparations de membranes :
  - $(\!|M_1, M_2|\!)[S]\ ,\ T \longrightarrow (\!|M_1|\!)[S, (\!|M_2|\!)[T]]$
  - $(\!|M_1, M_2|\!)[S, T] \longrightarrow (\!|M_1|\!)[S]\ ,\ (\!|M_2|\!)[T]$

Du pattern matching

Nouvelles notions

- Pattern matching sur les protéines : $\mathrm{P} \triangleright \mathrm{M}$

Definition (Filtrage sur les membranes)

Soit $\mathrm{P} = A_1(\sigma_1)\ , \ \ldots\ , A_m(\sigma_m)$ un groupe de protéines. On dit que le groupe de protéines P filtre M, s'il existe un renommage r et des interfaces partielles $\xi_1, \ldots, \xi_m$ tel que :

$$\mathrm{M} = A_1(r \circ \sigma_1 + \xi_1)\ , \ \ldots\ , A_m(r \circ \sigma_m + \xi_m)$$

$$\mathrm{A}(1^x + \overline{2})\ , \mathrm{B}(1^x) \triangleright \mathrm{A}(1^y + \overline{2} + \overline{3})\ , \mathrm{B}(1^y + 2)$$

- Règles de séparations $\mathfrak{R}_\mathfrak{s}$:
$\mathfrak{R}_\mathfrak{s} \vdash_{(\alpha,\beta)} \mathrm{M} \iff \exists(\alpha,\beta,\mathrm{P}) \in \mathfrak{R}_\mathfrak{s}, \mathrm{P} \triangleright \mathrm{M}$

Du pattern matching

Nouvelles notions

- Pattern matching sur les protéines : $\mathrm{P} \triangleright \mathrm{M}$

Definition (Filtrage sur les membranes)

Soit $\mathrm{P} = A_1(\sigma_1)\ ,\ \ldots\ ,\ A_m(\sigma_m)$ un groupe de protéines. On dit que le groupe de protéines P filtre M, s'il existe un renommage r et des interfaces partielles $\xi_1, \ldots, \xi_m$ tel que :

$$\mathrm{M} = A_1(r \circ \sigma_1 + \xi_1)\ ,\ \ldots\ ,\ A_m(r \circ \sigma_m + \xi_m)$$

$$\mathrm{A}(1^x + \overline{2})\ ,\ \mathrm{B}(1^x) \triangleright \mathrm{A}(1^y + \overline{2} + \overline{3})\ ,\ \mathrm{B}(1^y + 2)$$

- Règles de séparations $\mathfrak{R}_\mathfrak{s}$:
  $\mathfrak{R}_\mathfrak{s} \vdash_{(\alpha,\beta)} \mathrm{M} \iff \exists(\alpha, \beta, \mathrm{P}) \in \mathfrak{R}_\mathfrak{s}, \mathrm{P} \triangleright \mathrm{M}$

Les nouvelles règles

(Mate)

$$\frac{\mathsf{N}_1 \xrightarrow{\alpha,\mathring{x}} \mathsf{N}_1{}' \qquad \mathsf{N}_2 \xrightarrow{\beta,\mathring{x}} \mathsf{N}_2{}' \qquad (\alpha,\beta) \in \mathfrak{B}_m}{(\!|\, \mathsf{M} \,,\, \mathsf{N}_1 \,|\!)[\mathsf{S}] \,,\, (\!|\, \mathsf{N}_2 \,,\, \mathsf{R} \,|\!)[\mathsf{T}] \xrightarrow{\tau} (\!|\, \mathsf{M} \,,\, \mathsf{N}_1{}' \,,\, \mathsf{N}_2{}' \,,\, \mathsf{R} \,|\!)[\mathsf{S} \,,\, \mathsf{T}]}$$

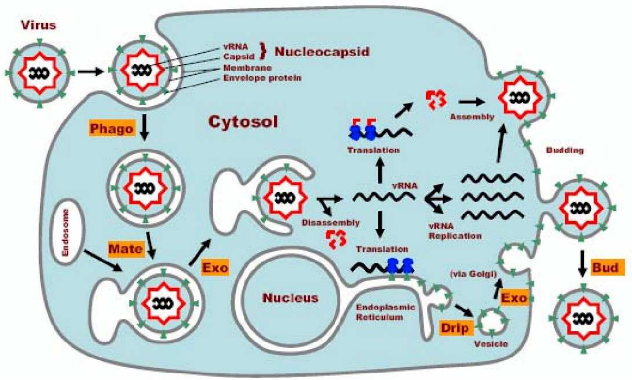
(Exo)

$$\frac{\mathsf{N}_1 \xrightarrow{\alpha,\mathring{x}} \mathsf{N}_1{}' \qquad \mathsf{N}_2 \xrightarrow{\beta,\mathring{x}} \mathsf{N}_2{}' \qquad (\alpha,\beta) \in \mathfrak{B}_m}{(\!|\, \mathsf{M} \,,\, \mathsf{N}_1 \,|\!)[(\!|\, \mathsf{N}_2 \,,\, \mathsf{R} \,|\!)[\mathsf{S}] \,,\, \mathsf{T}] \xrightarrow{\tau} \mathsf{S} \,,\, (\!|\, \mathsf{M} \,,\, \mathsf{N}_1{}' \,,\, \mathsf{N}_2{}' \,,\, \mathsf{R} \,|\!)[\mathsf{T}]}$$

(Phago)

$$\frac{\mathsf{N} \xrightarrow{\alpha,\mathring{x}} \mathsf{N}' \qquad \mathsf{M}_2 \xrightarrow{\beta,\mathring{x}} \mathsf{M}_2' \qquad \mathsf{de}(\mathsf{N}) = \mathsf{de}(\mathsf{M}_2) \qquad \mathfrak{B}_s \vdash_{(\alpha,\beta)} \mathsf{M}_2}{(\!|\, \mathsf{M}_1 \,,\, \mathsf{M}_2 \,|\!)[\mathsf{S}] \,,\, (\!|\, \mathsf{N} \,|\!)[\mathsf{T}] \xrightarrow{\tau} (\!|\, \mathsf{M}_1 \,|\!)[(\!|\, \mathsf{M}_2' \,|\!)[(\!|\, \mathsf{N}' \,|\!)[\mathsf{T}]] \,,\, \mathsf{S}]}$$

Infection virale



Infection virale

Le système :

$$\begin{array}{lcl} \text{Virus} & := & (\!|\, \textsc{ha}(1+2) \,|\!)[\text{RNA}] \\ \text{Cell} & := & (\!|\, \textsc{gly}(1+\overline{2}) \,|\!)[\text{Endosome} \,,\, \text{Cytosol}] \\ \text{Endosome} & := & (\!|\, \textsc{fus}(1+2) \,|\!)[\text{E}] \end{array}$$

Les règles d'interaction :

$$\begin{array}{lrl} (1) & ((\textsc{ha},1,\emptyset),(\textsc{gly},1,\emptyset)) & \in \dot{\mathfrak{B}} \\ (2) & ((\textsc{ha},1,\emptyset),(\textsc{gly},1,\overline{2}),\textsc{gly}(\emptyset)) & \in \mathfrak{B}_s \\ (3) & ((\textsc{gly},2,\emptyset),(\textsc{fus},1,\emptyset)) & \in \dot{\mathfrak{B}} \\ (4) & ((\textsc{gly},2,\emptyset),(\textsc{fus},1,\emptyset)) & \in \mathfrak{B}_f \\ (5) & ((\textsc{ha},2,\emptyset),(\textsc{fus},2,\emptyset)) & \in \dot{\mathfrak{B}} \\ (6) & ((\textsc{ha},2,\emptyset),(\textsc{fus},2,\emptyset)) & \in \mathfrak{B}_f \end{array}$$

Infection virale

Le système :

$$
\begin{array}{lcl}
\text{Virus} & := & \llparenthesis\, \textsc{ha}(1+2) \,\rrparenthesis[\text{RNA}] \\
\text{Cell} & := & \llparenthesis\, \textsc{gly}(1+\overline{2}) \,\rrparenthesis[\text{Endosome}\ ,\ \text{Cytosol}] \\
\text{Endosome} & := & \llparenthesis\, \textsc{fus}(1+2) \,\rrparenthesis[\text{E}]
\end{array}
$$

Les règles d'interaction :

$$
\begin{array}{lrl}
(1) & ((\textsc{ha},1,\emptyset),(\textsc{gly},1,\emptyset)) & \in \dot{\mathfrak{B}} \\
(2) & ((\textsc{ha},1,\emptyset),(\textsc{gly},1,\overline{2}),\textsc{gly}(\emptyset)) & \in \mathfrak{B}_s \\
(3) & ((\textsc{gly},2,\emptyset),(\textsc{fus},1,\emptyset)) & \in \dot{\mathfrak{B}} \\
(4) & ((\textsc{gly},2,\emptyset),(\textsc{fus},1,\emptyset)) & \in \mathfrak{B}_f \\
(5) & ((\textsc{ha},2,\emptyset),(\textsc{fus},2,\emptyset)) & \in \dot{\mathfrak{B}} \\
(6) & ((\textsc{ha},2,\emptyset),(\textsc{fus},2,\emptyset)) & \in \mathfrak{B}_f
\end{array}
$$

Infection virale

$$
\begin{gathered}
\llparenthesis \textsc{ha}(1+2) \rrparenthesis[\mathsf{RNA}] \;,\; \llparenthesis \textsc{gly}(1+\overline{2}) \rrparenthesis[\mathsf{Endosome} \;,\; \mathsf{Cytosol}] \\
\downarrow \\
\llparenthesis \textsc{ha}(1^{x}+2) \rrparenthesis[\mathsf{RNA}] \;,\; \llparenthesis \textsc{gly}(1^{x}+\overline{2}) \rrparenthesis[\mathsf{Endosome} \;,\; \mathsf{Cytosol}] \\
\downarrow \\
\llparenthesis\;\rrparenthesis[\llparenthesis \textsc{gly}(1+2) \rrparenthesis[\llparenthesis \textsc{ha}(1+2) \rrparenthesis[\mathsf{RNA}]] \;,\; \mathsf{Endosome} \;,\; \mathsf{Cytosol}] \\
\equiv \\
\llparenthesis\;\rrparenthesis[\llparenthesis \textsc{gly}(1+2) \rrparenthesis[\llparenthesis \textsc{ha}(1+2) \rrparenthesis[\mathsf{RNA}]] \;,\; \llparenthesis \textsc{fus}(1+2) \rrparenthesis[\mathsf{E}] \;,\; \mathsf{Cytosol}] \\
\downarrow \\
\llparenthesis\;\rrparenthesis[\llparenthesis \textsc{gly}(1+2^{x}) \rrparenthesis[\llparenthesis \textsc{ha}(1+2) \rrparenthesis[\mathsf{RNA}]] \;,\; \llparenthesis \textsc{fus}(1^{x}+2) \rrparenthesis[\mathsf{E}] \;,\; \mathsf{Cytosol}] \\
\downarrow \\
\llparenthesis\;\rrparenthesis[\llparenthesis \textsc{gly}(1+2) \;,\; \textsc{fus}(1+2) \rrparenthesis[\llparenthesis \textsc{ha}(1+2) \rrparenthesis[\mathsf{RNA}] \;,\; \mathsf{E}] \;,\; \mathsf{Cytosol}] \\
\downarrow \\
\llparenthesis\;\rrparenthesis[\llparenthesis \textsc{gly}(1+2) \;,\; \textsc{fus}(1+2^{x}) \rrparenthesis[\llparenthesis \textsc{ha}(1+2^{x}) \rrparenthesis[\mathsf{RNA}] \;,\; \mathsf{E}] \;,\; \mathsf{Cytosol}] \\
\downarrow \\
\llparenthesis\;\rrparenthesis[\llparenthesis \textsc{gly}(1+2) \;,\; \textsc{fus}(1+2) \;,\; \textsc{ha}(1+2) \rrparenthesis[\mathsf{E}] \;,\; \mathsf{RNA} \;,\; \mathsf{Cytosol}]
\end{gathered}
$$

La fin de la cascade RTK MAPK

Translocation : transport de protéines à travers une membrane.

- Pendant la traduction d'un ARN messager codant pour une protéine
- Après la traduction, à l'aide de protéines *chaperones*

$$\text{(TRANSLOC)}\quad \frac{\mathrm{A}(\sigma) \xrightarrow{\alpha,\mathring{x}} \mathrm{A}(\sigma') \quad \mathsf{M} \xrightarrow{\beta,\mathring{x}} \mathsf{M}' \quad \mathtt{de}(A) \subseteq \mathtt{de}(M) \quad (\alpha,\beta) \in \mathfrak{T}}{\mathrm{A}(\sigma)\,,\, (\!|\, \mathsf{M} \,|\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!|\, \mathsf{M}' \,|\!)[\mathrm{A}(\sigma')\,,\, \mathsf{S}']}$$

Comment faire des bulles ?

$$(\!| \mathsf{M} , \mathsf{N} |\!)[\mathsf{S}] \longrightarrow (\!| \mathsf{M} |\!)[(\!| \mathsf{N} |\!)[\,] , \mathsf{S}]$$

Première solution :

$$\text{(Pino)}\ \frac{\mathsf{de}(\mathsf{N}) = \emptyset \qquad \mathfrak{R}_{\mathfrak{s}} \vdash \mathsf{N}}{(\!| \mathsf{M} , \mathsf{N} |\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!| \mathsf{M} |\!)[\mathsf{S} , (\!| \mathsf{N} |\!)[\,]]}$$

$\Longrightarrow$ Transition infinie !

$$\text{(Pino)}\ \frac{\mathsf{de}(\mathsf{N}) = \emptyset \qquad \mathfrak{R}_{\mathfrak{s}} \vdash m' : (m, \mathsf{N})}{(\!| \mathsf{M} , \mathsf{N} |\!)_m[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!| \mathsf{M} |\!)_m[\mathsf{S} , (\!| \mathsf{N} |\!)_{m'}[\,]]}$$

Comment faire des bulles ?

$$(\!|\,\mathsf{M}\,,\mathsf{N}\,|\!)[\mathsf{S}] \longrightarrow (\!|\,\mathsf{M}\,|\!)[(\!|\,\mathsf{N}\,|\!)[\;]\,,\mathsf{S}]$$

Première solution :

$$\text{(PINO)}\ \frac{\mathsf{de}(\mathsf{N}) = \emptyset \qquad \mathfrak{R}_{\mathfrak{s}} \vdash \mathsf{N}}{(\!|\,\mathsf{M}\,,\mathsf{N}\,|\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!|\,\mathsf{M}\,|\!)[\mathsf{S}\,,(\!|\,\mathsf{N}\,|\!)[\;]]}$$

$\Longrightarrow$ Transition infinie !

$$\text{(PINO)}\ \frac{\mathsf{de}(\mathsf{N}) = \emptyset \qquad \mathfrak{R}_{\mathfrak{s}} \vdash m' : (m, \mathsf{N})}{(\!|\,\mathsf{M}\,,\mathsf{N}\,|\!)_m[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!|\,\mathsf{M}\,|\!)_m[\mathsf{S}\,,(\!|\,\mathsf{N}\,|\!)_{m'}[\;]]}$$

Comment faire des bulles ?

$$(\!| \mathsf{M} \,,\, \mathsf{N} |\!)[\mathsf{S}] \longrightarrow (\!| \mathsf{M} |\!)[(\!| \mathsf{N} |\!)[\ ]\,,\, \mathsf{S}]$$

Première solution :

$$\text{(Pino)}\ \frac{\mathsf{de}(\mathsf{N}) = \emptyset \qquad \mathfrak{R}_{\mathfrak{s}} \vdash \mathsf{N}}{(\!| \mathsf{M} \,,\, \mathsf{N} |\!)[\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!| \mathsf{M} |\!)[\mathsf{S} \,,\, (\!| \mathsf{N} |\!)[\ ]]}$$

$\Longrightarrow$ Transition infinie !

$$\text{(Pino)}\ \frac{\mathsf{de}(\mathsf{N}) = \emptyset \qquad \mathfrak{R}_{\mathfrak{s}} \vdash m' : (m, \mathsf{N})}{(\!| \mathsf{M} \,,\, \mathsf{N} |\!)_m [\mathsf{S}] \xrightarrow{\tau} (\!| \mathsf{M} |\!)_m [\mathsf{S} \,,\, (\!| \mathsf{N} |\!)_{m'} [\ ]]}$$

Conclusions

- Les apports :
  - Ré-utilisation d'outils développés pour le π-calcul
  - Nouveaux types de systèmes biologiques
  - Parfois accompagnés d'une description plus fine
- Les manques :
  - Comparer formellement bioκ à d'autres langages
  - La bisimulation n'est pas simple à vérifier
  - Des tests *grandeur nature*
  - Autres primitives significatives
  - Version quantitative