

Simulation stochastique et modélisation par pi-calcul

Cédric Lhoussaine
univ Lille 1 / LIFL / bioComputing

Plan

- Simulation stochastique
 - stochasticité dans la cellule
 - un modèle de stochastique dynamique
 - quelques algorithmes de simulations stochastique
- Pi-calcul
 - modélisation/programmation par réactions vs. par objets
 - de la "biologie" au pi-calcul
 - le pi-calcul stochastique (le quart d'heure formel)

stochasticité dans la cellule

Question épistémologique

Les processus cellulaires sont-ils stochastiques ou déterministes ?

Question scientifique

Hypothèse : il existe des événements biologiques de nature stochastique

Question: est-ce que ces événements ont une fonction biologique ?

tochasticité dans la cellule

Quel modèle ?

modèle stochastique

Processus Markoviens
temps continue
espace d'états discret
(population moléculaire)

Dynamique "exacte"
ou "de l'individu"

modèle déterministe

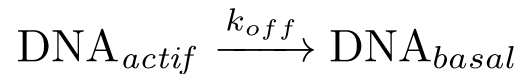
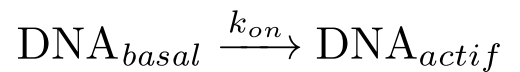
EDO
temps continue
espace d'états continue
(concentration moléculaire)

Dynamique "moyenne"
ou "de la population"

tochasticité dans la cellule

Un modèle simple d'expression génétique

Régulation du promoteur:



Dégradation:



Traduction:



Transcription:



stochasticité dans la cellule

augmentation de taille du système => augmentation bruit stochastique

grand volume cellulaire

petit volume cellulaire

(même concentration)

— *simulation stochastique*

— *modèle déterministe*

tochasticité dans la cellule

Relation bruit stochastique / taille du système

- volume cytoplasme = 100 x volume noyau
- équilibre: concentrations identiques dans les deux milieux
- 10 molécules dans le noyau, 1000 dans le cytoplasme
- molécule diffuse entre le noyau et le cytoplasme
- +0.1 dans le cytoplasme / +10 dans le noyau !

 **les variations de population moléculaires sont plus sensibles dans le noyau que dans le cytoplasme**

Finite number effect

—

•

tochasticité dans la cellule

**Transcription lente + traduction rapide
=> augmentation bruit stochastique**

Translational bursting

—

•

tochasticité dans la cellule

Cinétique des promoteurs lente

—

•

Dynamique stochastique

Hypothèses:

- un volume V contenant une solution moléculaire uniforme de N espèces chimiques
- k réactions chimiques $R_1, \dots, R_k$
- une solution moléculaire à l'instant initial t_0

Question: quels seront les niveaux de population moléculaire de chaque espèce à n'importe quel instant futur t ?

[*Exact Stochastic Simulation of Coupled Chemical Reactions* D.T. Gillespie : 1976]

Dynamique stochastique

Hypothèse fondamentale de la formulation stochastique de la cinétique chimique

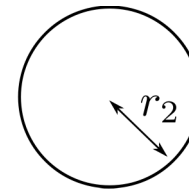
Étant donnée une solution bien mélangée de molécules, pour toute réaction chimique R , il existe une constante c telle que

$c \cdot dt$ = probabilité moyenne qu'une combinaison de réactants de R va réagir selon R dans l'intervalle de temps infinitésimal dt .

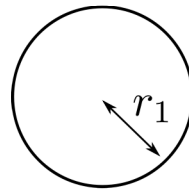
Dynamique stochastique

**Probabilité que les molécules
1 et 2 entrent en collision dans
l'intervalle de temps dt ?**

Molécule 2

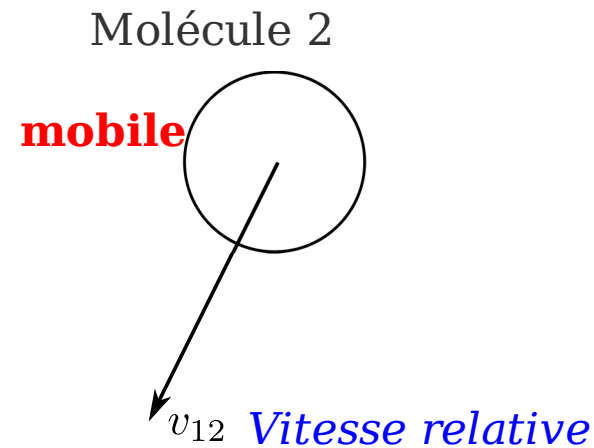
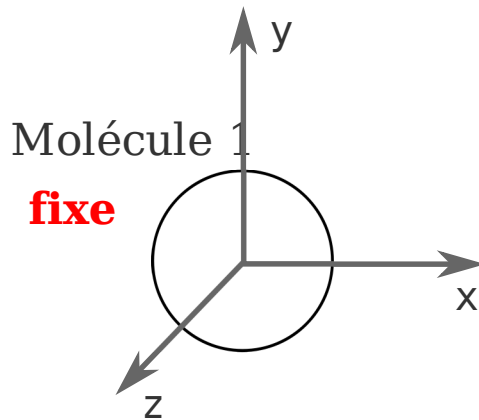


Molécule 1



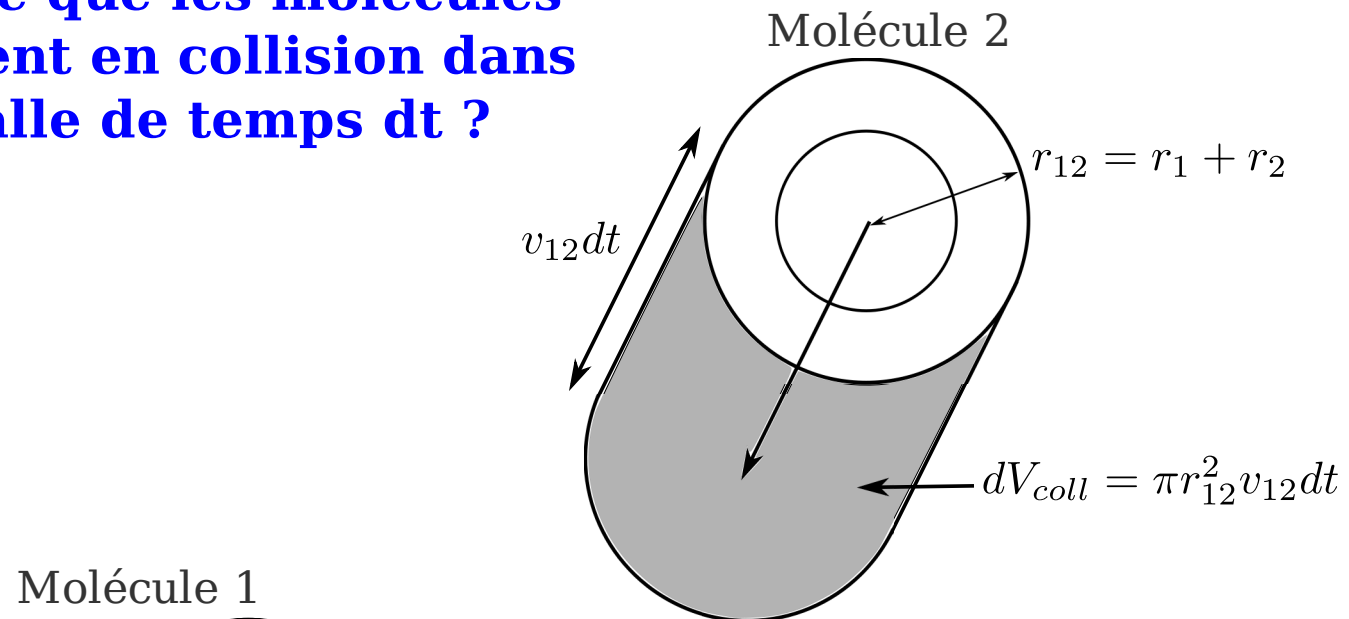
Dynamique stochastique

**Probabilité que les molécules
1 et 2 entrent en collision dans
l'intervalle de temps dt ?**



Dynamique stochastique

**Probabilité que les molécules
1 et 2 entrent en collision dans
l'intervalle de temps dt ?**



**si les molécules sont uniformément
distribuées et qu'il y a équilibre thermique**

$$Pr = \frac{dV_{coll}}{V_{total}}$$

Dynamique stochastique

$$\frac{dV_{coll}}{V_{total}} = \text{Probabilité de collision moyenne entre deux molécules 1/2 données dans le volume}$$
$$= \frac{\pi r_{12}^2 \overline{v_{12}}}{V_{total}} dt$$

loi de distribution des vitesses de Max

Dynamique stochastique

$$\frac{dV_{coll}}{V_{total}} = \text{Probabilité de collision moyenne entre deux molécules 1/2 données dans le volume}$$

$$= \frac{\pi r_{12}^2 \overline{v_{12}}}{V_{total}} dt$$

si $X = \# \text{molécules 1}$ et $Y = \# \text{molécules 2}$, alors

$$XY \frac{\pi r_{12}^2 \overline{v_{12}}}{V_{total}} dt = \text{Probabilité de collision moyenne entre deux molécules 1/2 quelconques dans le volume}$$

—

•

Dynamique stochastique

$$\begin{aligned} \frac{dV_{coll}}{V_{total}} &= \text{Probabilité de collision moyenne entre deux} \\ &\quad \text{molécules 1/2 } \textit{données} \text{ dans le volume} \\ &= \frac{\pi r_{12}^2 \overline{v_{12}}}{V_{total}} dt \end{aligned}$$

si $X = \# \text{molécules 1 et, type 1 de molécules} = \text{type 2 de molécules}$ alors

$$\frac{1}{2} X(X-1) \frac{\pi r_{12}^2 \overline{v_{12}}}{V_{total}} dt = \text{Probabilité de collision moyenne entre deux} \\ \text{molécules 1/2 } \textit{quelconques} \text{ dans le volume}$$

—

•

Dynamique stochastique

$$\begin{aligned}\frac{dV_{coll}}{V_{total}} &= \text{Probabilité de collision moyenne entre deux} \\ &\quad \text{molécules 1/2 données dans le volume} \\ &= \underbrace{\frac{\pi r_{12}^2 \overline{v_{12}}}{V_{total}}}_{c} dt\end{aligned}$$

$c \cdot dt$ = probabilité moyenne qu'une combinaison de réactants de R va réagir selon R dans l'intervalle de temps infinitésimal dt .

Dynamique stochastique

Modèle stochastique: les Chaînes de Markov à Temps Continue (CTMC)

- Espace d'états $x \in S$
- Un processus stochastique à temps continu est une famille de variables aléatoires $\{X_t \mid t \in \mathbb{R}\}$
- $Pr(X_t = \nu)$: probabilité d'être dans l'état ν à l'instant t
(Question: Quels seront les niveaux de population moléculaire de chaque espèce à n'importe quel instant futur t ?)
- Une Chaînes de Markov à Temps Continue (CTMC) est un processus stochastique $\{X_t \mid t \in \mathbb{R}\}$ qui satisfait la propriété de Markov, i.e.
 $\forall \nu_0, \dots, \nu_{n+1} \in S, \forall t_0, \dots, t_{n+1} \in \mathbb{R} \text{ t.q. } 0 \leq t_0 \leq \dots \leq t_{n+1} :$
 $Pr(X_{t_{n+1}} = \nu_{n+1} \mid X_{t_n} = \nu_n, \dots, X_{t_0} = \nu_0) = Pr(X_{t_{n+1}} = \nu_{n+1} \mid X_{t_n} = \nu_n)$

Dynamique stochastique

CTMC: représentation "interactive"

- Une CTMC peut être représentée par
 - ★ la distribution de son état initial
 - ★ *des taux de transitions*
- *le taux de transition* d'un état à un autre est la valeur qui indique "la croissance de la probabilité de transition entre ces états avec le temps"

$$\nu \xrightarrow{r} \nu'$$

$r dt$: probabilité qu'il y ait une transition de ν à ν' dans l'intervalle de temps dt

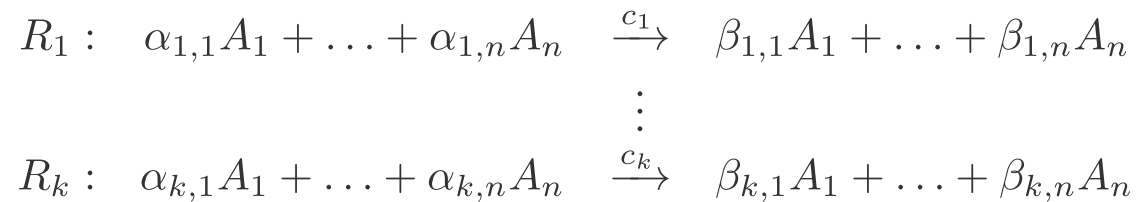
- CTMC avec unique état initial est un triplet $(S, \rightarrow, \nu_0)$ où
 - ★ $\nu_0 \in S$
 - ★ $\rightarrow \subseteq S \times \mathbb{R} \times S$
 - ★ $\nu \xrightarrow{r} \nu' \wedge \nu \xrightarrow{r'} \nu' \Rightarrow r = r'$

Dynamique stochastique

CTMC et systèmes (bio)chimiques

- n espèces chimiques $A_1, \dots, A_n$
- Solution initiale $x_1 A_1 + \dots + x_n A_n$

- k réactions chimiques



Dynamique stochastique

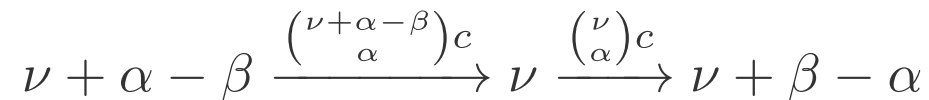
CTMC et systèmes (bio)chimiques

- 1 réaction chimique $R: \alpha_1 A_1 + \dots + \alpha_n A_n \xrightarrow{c} \beta_1 A_1 + \dots + \beta_n A_n$
- Espace d'états de la CTMC $\mathcal{Q} = \{(\nu_1, \dots, \nu_n) \in \mathbb{N}^n\}$
 $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_n) \in \mathbb{N}^n \quad \beta = (\beta_1, \dots, \beta_n) \in \mathbb{N}^n$
- Rappel: $c dt$ = probabilité moyenne qu'une combinaison donnée de réactants de R va réagir selon R dans l'intervalle de temps infinitésimal
 $\binom{\nu}{\alpha} c dt$ = probabilité moyenne qu'une combinaison quelconque de réactants de R va réagir selon R dans l'intervalle de temps infinitésimal
- CTMC induite $(S, \rightarrow, \nu_0)$ où S est le plus petit ensemble satisfaisant:
 - ★ $\nu_0 \in S$
 - ★ si $\nu \in S$ et $\alpha \leq \nu$ alors $\nu \xrightarrow{\binom{\nu}{\alpha} c} \nu + \beta - \alpha$

Dynamique stochastique

CTMC et systèmes (bio)chimiques

$Pr(X_t = \nu)$: probabilité d'être dans l'état ν à l'instant t ?



$$\frac{\partial Pr(X_t = \nu)}{\partial t} = c \binom{\nu + \alpha - \beta}{\alpha} Pr(X_t = \nu + \alpha - \beta) - c \binom{\nu}{\alpha} Pr(X_t = \nu)$$

Dynamique stochastique

CTMC et systèmes (bio)chimiques

$Pr(X_t = \nu)$: probabilité d'être dans l'état ν à l'instant t ?

Généralisation à k réactions $R_1, \dots, R_k$

Chemical Master Equation

$$\frac{\partial Pr(X_t = \nu)}{\partial t} = \sum_{i=1}^k \left(c_i \binom{\nu + \alpha_i - \beta_i}{\alpha_i} Pr(X_t = \nu + \alpha_i - \beta_i) - c_i \binom{\nu}{\alpha_i} Pr(X_t = \nu) \right)$$

Résolution symbolique trop difficile en général...
=> simulation!

Dynamique stochastique

Pour définir un simulateur il faut pouvoir répondre à deux questions:

1- quand aura lieu la prochaine réaction ?

2- quelle sera la prochaine réaction ?

$P_\nu(\tau, i)d\tau$: Probabilité, qu'étant dans l'état i à l'instant t , la prochaine réaction sera R_i et aura lieu dans l'intervalle de temps infinitésimal $(t + \tau, t + \tau + d\tau)$

Dynamique stochastique

Pour définir un simulateur il faut pouvoir répondre à deux questions:

1- quand aura lieu la prochaine réaction ?

2- quelle sera la prochaine réaction ?

$$P_\nu(\tau, i) d\tau = \underbrace{Pr_\nu^0(\tau)}_{\text{Probabilité que dans l'état aucune réaction n'ait lieu dans l'intervalle de temps } (t, t + \tau)} \times \underbrace{a_i(\nu) d\tau}_{\text{Probabilité que dans l'état la réaction } R_i \text{ ait lieu dans l'intervalle de temps infinitésimal } (t + \tau, t + \tau + d\tau)}$$

Probabilité que dans l'état aucune réaction n'ait lieu dans l'intervalle de temps $(t, t + \tau)$

$$a_i(\nu) = \binom{\nu}{\alpha_i} c_i$$

activité de la réaction

Probabilité que dans l'état la réaction R_i ait lieu dans l'intervalle de temps infinitésimal $(t + \tau, t + \tau + d\tau)$

Dynamique stochastique

Pour définir un simulateur il faut pouvoir répondre à deux questions:

1- quand aura lieu la prochaine réaction ?

2- quelle sera la prochaine réaction ?

$$P_{\nu}(\tau, i) = \begin{cases} a_i(\nu)e^{-a(\nu)\tau} & \text{si } \tau \geq 0 \text{ et } 0 \leq i \leq k, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

$$a(\nu) = \sum_{i=1}^k a_i(\nu)$$

activité globale (ou taux
de sortie de l'état ν)

Dynamique stochastique

Pour définir un simulateur il faut pouvoir répondre à deux questions:

1- quand aura lieu la prochaine réaction ?

2- quelle sera la prochaine réaction ?

$$P_\nu(\tau, i) = a(\nu)e^{-a(\nu)\tau} \times \frac{a_i(\nu)}{a(\nu)} = \underbrace{P_\nu^1(\tau)} \times \underbrace{P_\nu^2(i)}$$

densité de probabilité que dans l'état x
la prochaine réaction n'ait lieu dans
l'intervalle de temps $(t + \tau, t + \tau + d\tau)$

densité de probabilité que dans l'état x
la prochaine réaction soit i

Dynamique stochastique

Soient $r_1, r_2 \in]0; 1]$ deux nombres aléatoires tirés uniformément dans l'intervalle unitaire.

$$P_\nu^1(\tau) = a(\nu)e^{-a(\nu)\tau}$$

$$P_\nu^2(i) = \frac{a_i(\nu)}{a(\nu)}$$



$$\tau = \frac{1}{a(\nu)} \log\left(\frac{1}{r_1}\right)$$

$$\sum_{x=1}^{i-1} a_x(\nu) < r_2 a(\nu) \leq \sum_{x=1}^i a_x(\nu)$$

Simulation stochastique

Algorithme de Gillespie "direct method"

Étape 0:

- Fixer les constantes stochastiques de chacune des réactions, R_k
- Fixer la population initiale $\nu \in \mathbb{N}^n$
- initialiser le temps $t = 0$

Étape 1:

- calculer l'activité de chaque réaction pour l'état courant $a_i(\nu) = \binom{\nu}{\alpha_i} c_i$
- calculer l'activité globale $a(\nu) = \sum_{i=1}^k a_i(\nu)$

Étape 2:

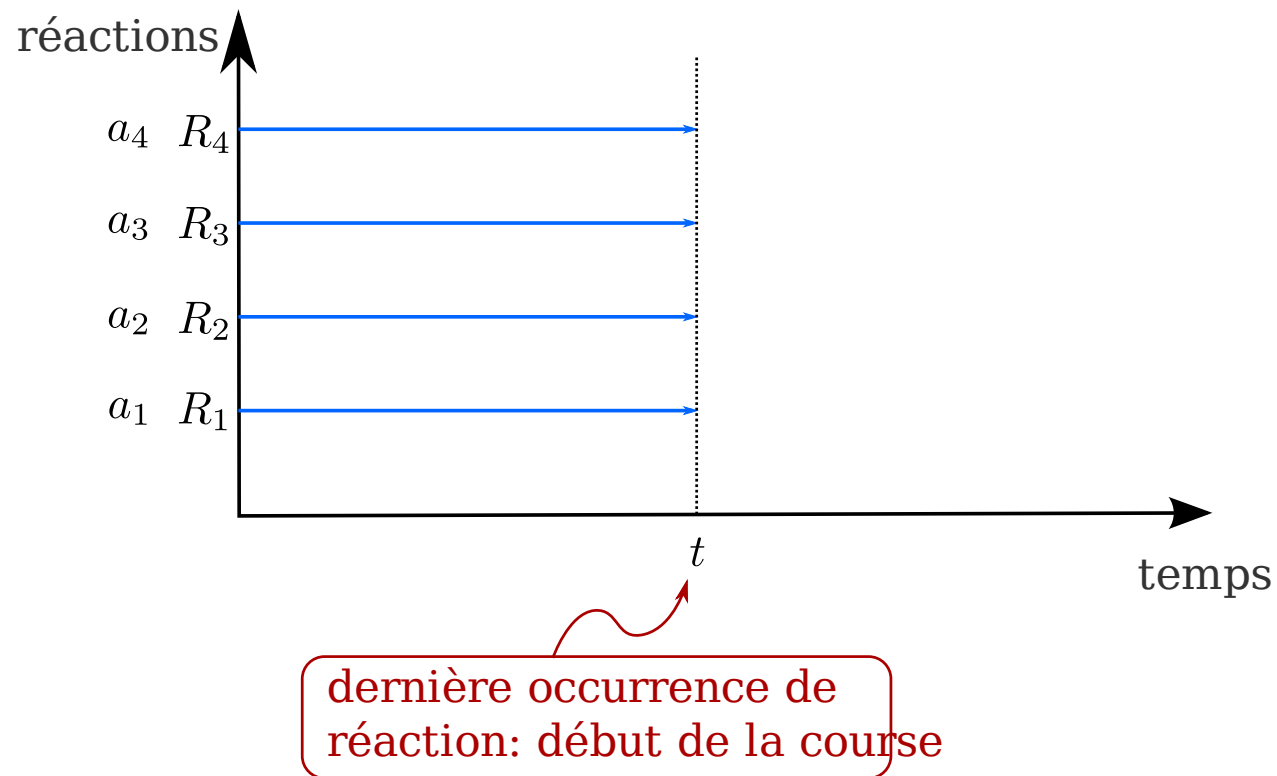
- générer les nombres aléatoires $r_1, r_2 \in]0; 1]$
- calculer $\tau = \frac{1}{a(\nu)} \log\left(\frac{1}{r_1}\right)$ et tel que $\sum_{x=1}^{i-1} a_x(\nu) < r_2 a(\nu) \leq \sum_{x=1}^i a_x(\nu)$

Étape 3:

- incrémenter le temps $t := t + \tau$
- appliquer la réaction $\nu := \nu - \alpha_i + \beta_i$
- goto 1

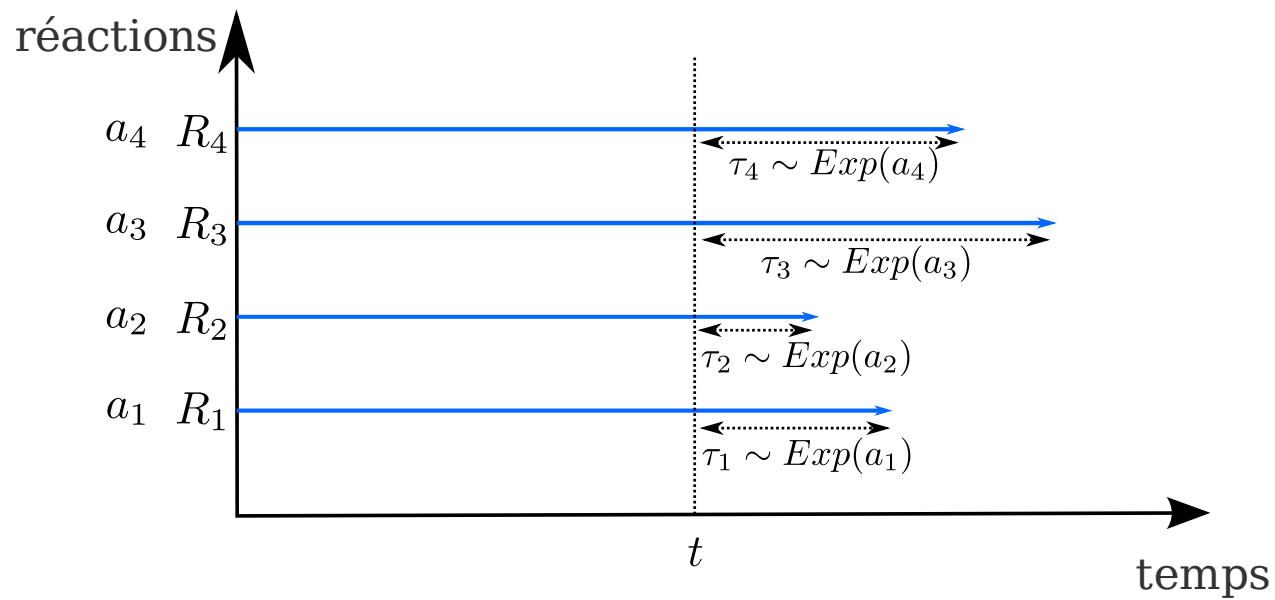
Simulation stochastique

Algorithme de Gillespie "first reaction method"



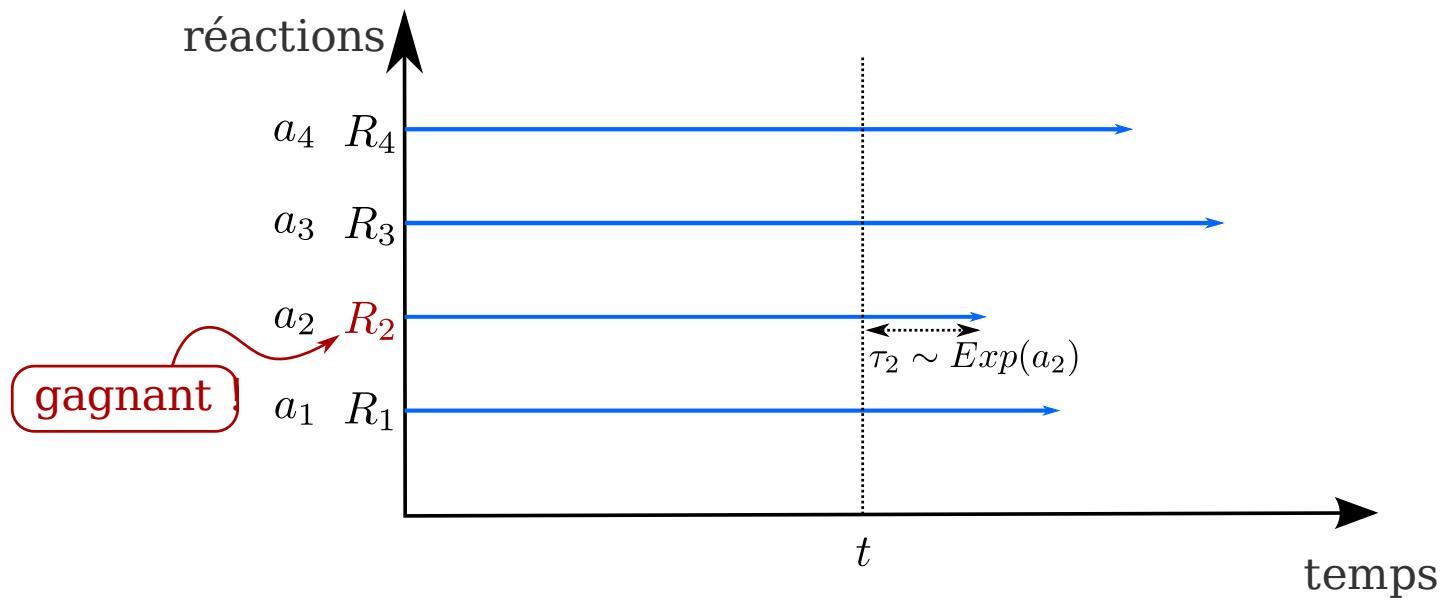
Simulation stochastique

Algorithme de Gillespie "first reaction method"



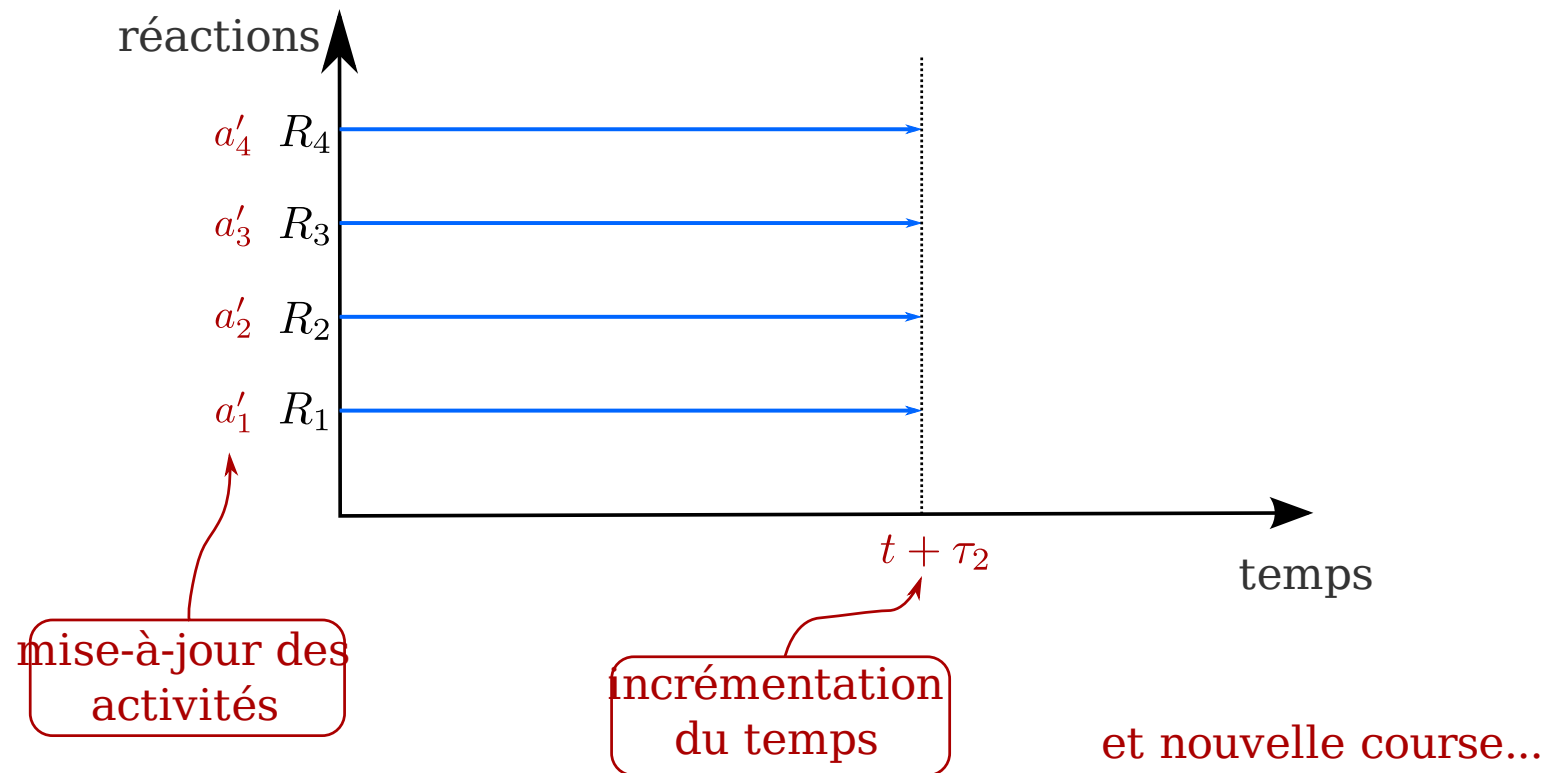
Simulation stochastique

Algorithme de Gillespie "first reaction method"



Simulation stochastique

Algorithme de Gillespie "first reaction method"



Simulation stochastique

Inconvients de ces algorithmes

chaque étape requiert 3 calculs linéaires dans le nombre de réactions:

- 1- mise-à-jour de toutes les activités
- 2- génération de tous les intervalles de temps
- 3- trouver le plus petit intervalle

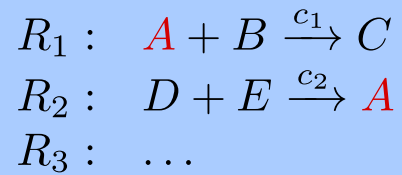
Simulation stochastique

Optimisations

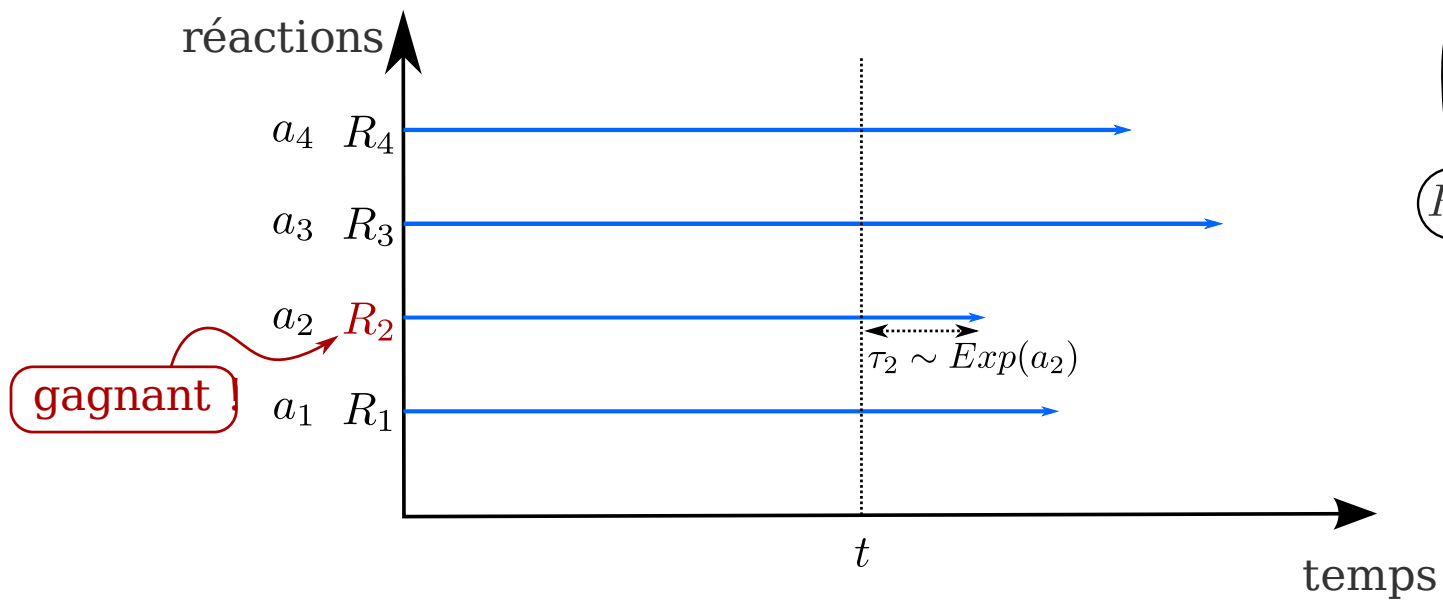
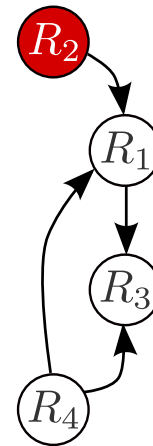
Idées principales:

- 1- mise-à-jour de toutes les activités
=> calculer une activité seulement si nécessaire: graphe de dépendance
- 2- génération de tous les intervalles de temps
=> réutiliser les intervalles calculés et ne tirer un nouvel intervalle que pour la réaction qui vient d'être appliquée
- 3- trouver le plus petit intervalle
=> utiliser des files de priorité indexées

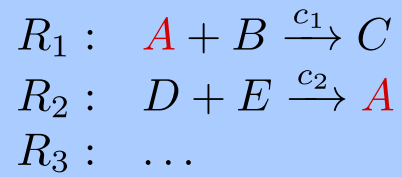
Simulation stochastique



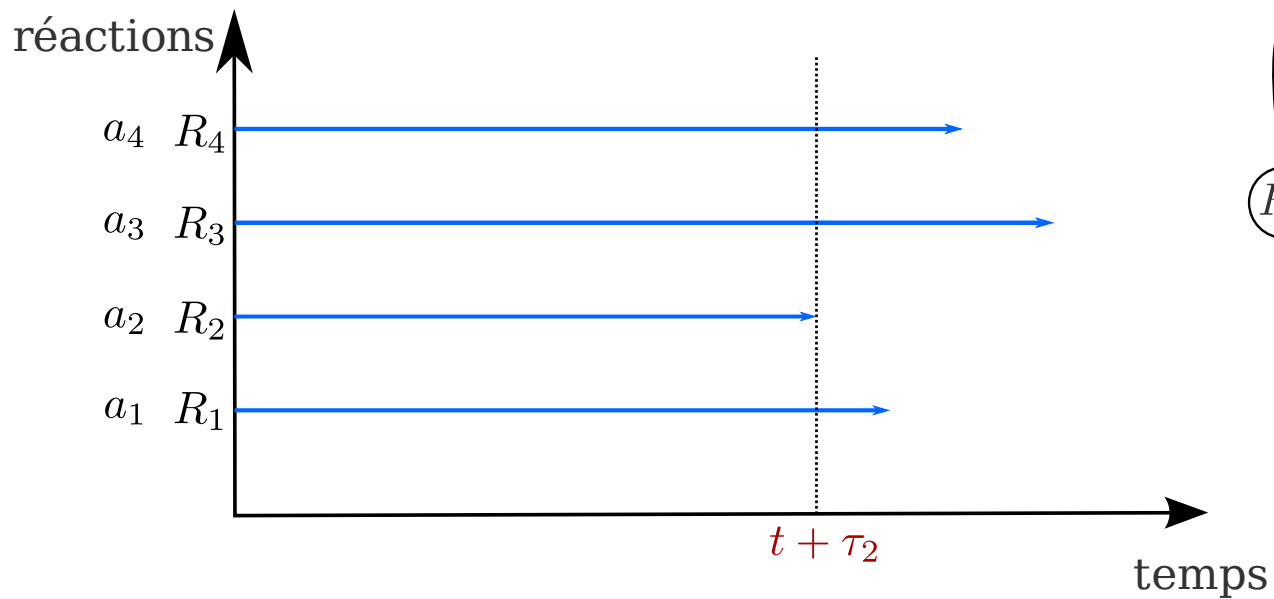
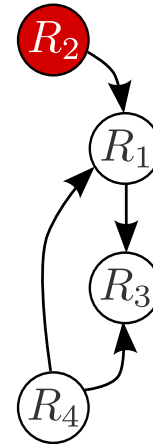
Graphe de dépendance



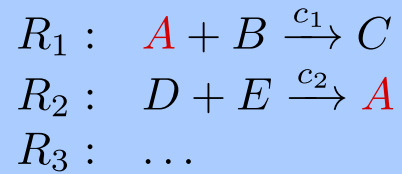
Simulation stochastique



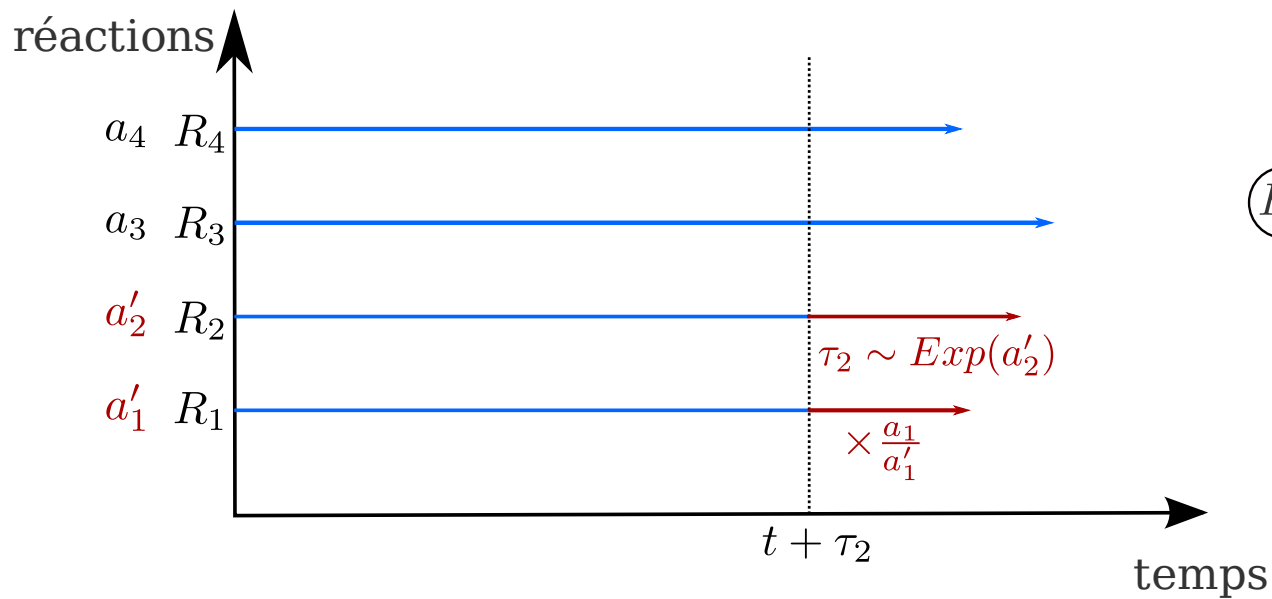
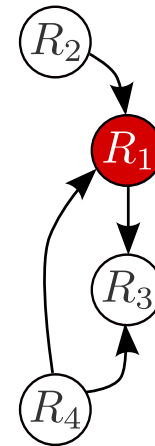
Graphe de dépendance



Simulation stochastique



Graphe de dépendance



Algorithme logarithmique

Simulation stochastique et modélisation par pi-calcul

Cédric Lhoussaine
univ Lille 1 / LIFL / bioComputing

Programmation et modélisation

Beaucoup de "langages" de modélisation

- dessins
- réactions biochimiques
- EDOs
- CTMC
- diagrammes de Khon
- Réseaux de Petri
-

Programmation et modélisation

Les modèles biologiques devraient être...

- modulaires
- extensibles
- vérifiables
- "expressifs"
- ... prédictifs

Programmation et modélisation

Les modèles biologiques devraient être...

- modulaires
- extensibles
- vérifiables
- "expressifs"
- ... prédictifs

Caractéristiques de langages de programmation!

Programmation et modélisation

Paradigme

modèle = programme
exécution = simulation

Deux approches de modélisation

Modélisation par réactions/règles

Pour chaque *interaction* définir les participants (*réactants*) et le résultat (*produits*)



Deux approches de modélisation

Modélisation par réactions/règles

Pour chaque *interaction* définir les participants (*réactants*) et le résultat (*produits*)



Exercice: donner une (ou plusieurs règles) exprimant la polymérisation (par exemple l'élongation de l'ARNm)

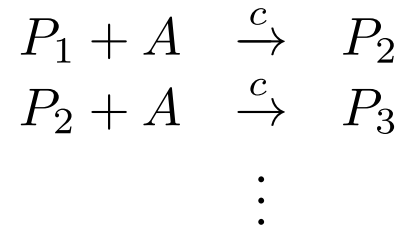
Deux approches de modélisation

Modélisation par réactions/règles

Pour chaque *interaction* définir les participants (*réactants*) et le résultat (*produits*)



Polymérisation $\Rightarrow$ infinité de réactions...



Biocham
[Chabrier, Fages et al. 2003]

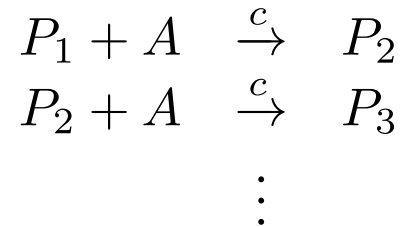
Deux approches de modélisation

Modélisation par réactions/règles

Pour chaque *interaction* définir les participants (*réactants*) et le résultat (*produits*)



Polymérisation $\Rightarrow$ infinité de réactions...



Le langage de réactions n'est pas Turing-complet...

[Cardelli, Zavattero 2008]

Biocham

[Chabrier, Fages et al. 2003]

Deux approches de modélisation

Modélisation par réactions/règles

Pour chaque *interaction* définir les participants (*réactants*) et le résultat (*produits*)



Prolog
[Colmerauer, Warren ~1970]

Utiliser des abstractions (motifs) de molécules
pour accroître l'expressivité du langage de modélisation

$$\forall x \in \mathbb{N} \quad P(x) + A \xrightarrow{c} P(x + 1)$$

Biochemical language of rule schemas
[Kuttler, Lhoussaine, Nebut 2009]

Biochemical forms
[Cardelli 2008]

Kappa Calculus
[Danos, Laneve 2003]

Deux approches de modélisation

Modélisation "objet centrée"

Pour chaque "*objet*" biologique, définir ses capacités d'interaction (*interface*) et l'*état* résultant de chaque interaction

Deux approches de modélisation

Modélisation "objet centrée"

Les capacités d'interaction sont décrites *dans* chaque objet pris indépendamment des autres

modélisation compositionnelle

acteur biologique = processus

système biologique = collection de processus qui interagissent

Deux approches de modélisation

Un langage formel pour la modélisation "objet centrée": le pi-calcul

Nombreux avantages:

- modèle de référence pour la concurrence
- théorie bien développée avec de nombreuses "variantes"
- nombreuses notions d'équivalences
- outils d'analyse statique
- sémantique stochastique
- ...

[Milner, Parrow, Walker, ~1992]

[Regev, Shapiro 2002]

[Priami, Regev, Shapiro, Silverman 2001]

[Priami 1995]

...

De la biologie au pi-calcul

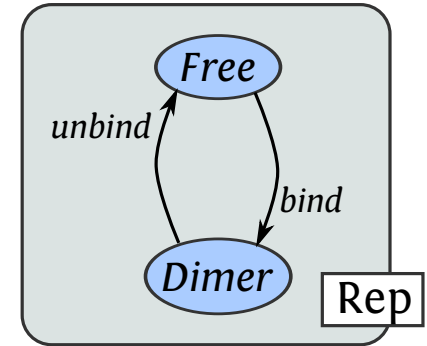
Modélisation "objet centrée"

Les capacités d'interaction sont décrites *dans* chaque objet pris indépendamment des autres

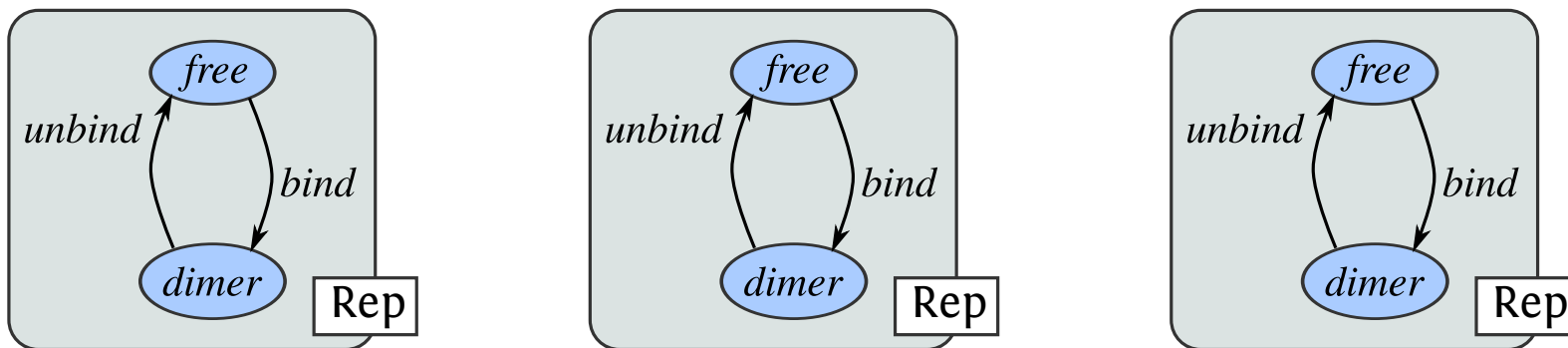
modélisation compositionnelle

Acteur biologique = "automate"

Système biologique = collection de **automates synchronisés**



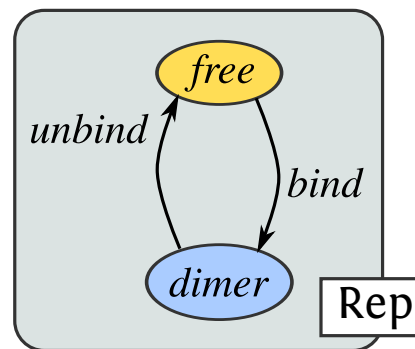
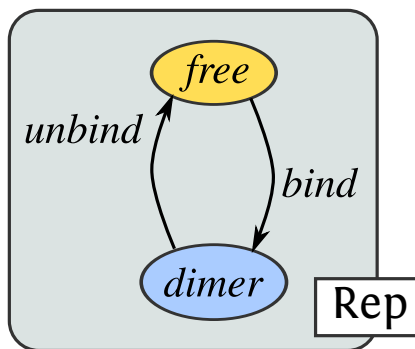
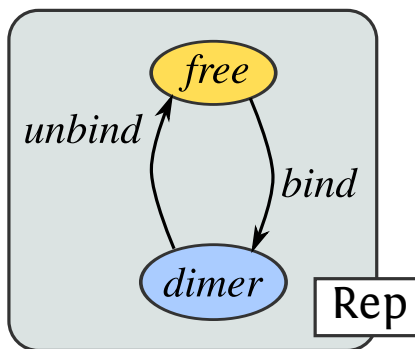
De la biologie au pi-calcul



objets
réactions

$$\begin{aligned} \text{bind} : \quad & \text{Rep}_{\text{free}} \mid \text{Rep}_{\text{free}} \rightarrow \text{Rep}_{\text{dimer}} \mid \text{Rep}_{\text{dimer}} \\ \text{unbind} : \quad & \text{Rep}_{\text{dimer}} \mid \text{Rep}_{\text{dimer}} \rightarrow \text{Rep}_{\text{free}} \mid \text{Rep}_{\text{free}} \end{aligned}$$

De la biologie au pi-calcul

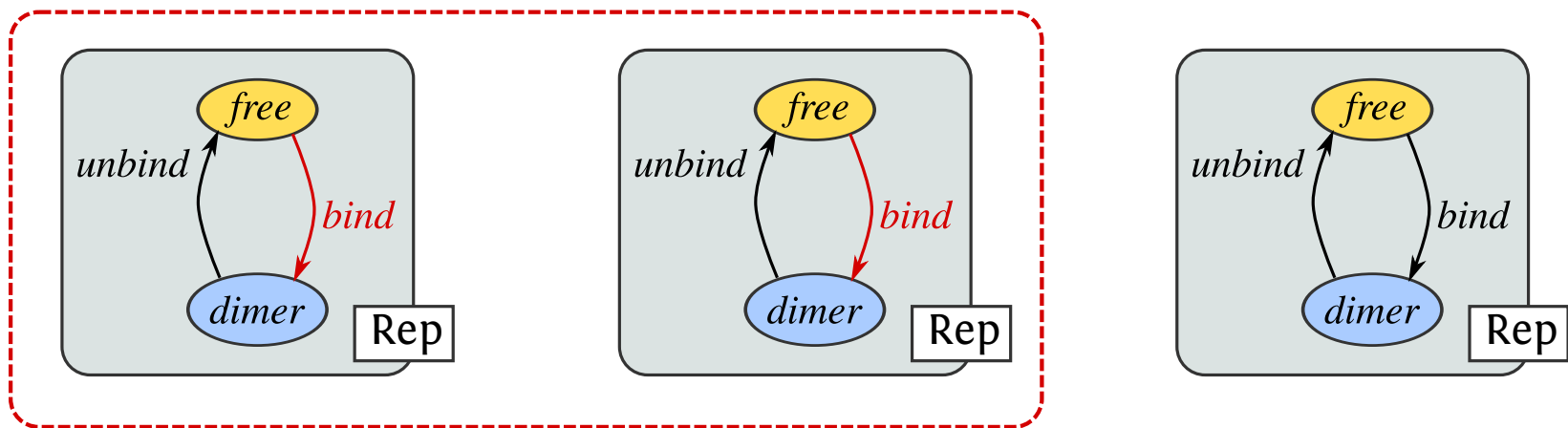


objets
réactions

Réactions $\left\{ \begin{array}{l} bind : \quad Rep_{free} \mid Rep_{free} \rightarrow Rep_{dimer} \mid Rep_{dimer} \\ unbind : \quad Rep_{dimer} \mid Rep_{dimer} \rightarrow Rep_{free} \mid Rep_{free} \end{array} \right.$

État initial $Rep_{free} \mid Rep_{free} \mid Rep_{free}$

De la biologie au pi-calcul

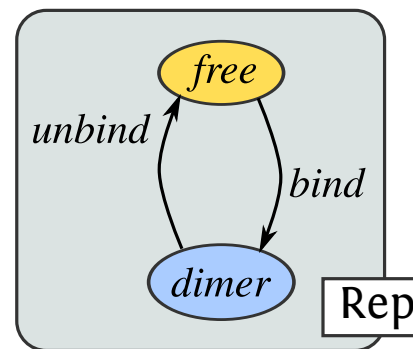
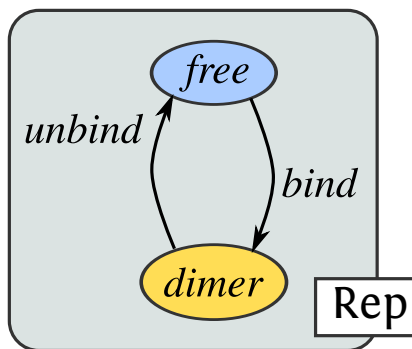
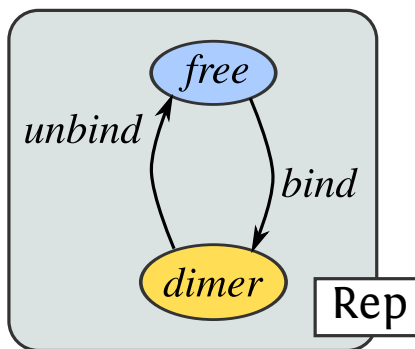


objets
réactions

Réactions $\left\{ \begin{array}{l} \textit{bind} : \textit{Rep}_{\textit{free}} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}} \rightarrow \textit{Rep}_{\textit{dimer}} \mid \textit{Rep}_{\textit{dimer}} \\ \textit{unbind} : \textit{Rep}_{\textit{dimer}} \mid \textit{Rep}_{\textit{dimer}} \rightarrow \textit{Rep}_{\textit{free}} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}} \end{array} \right.$

État initial $\textit{Rep}_{\textit{free}} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}}$

De la biologie au pi-calcul

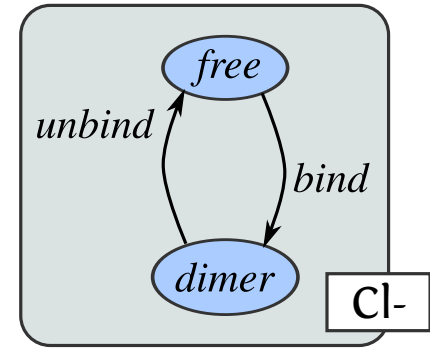
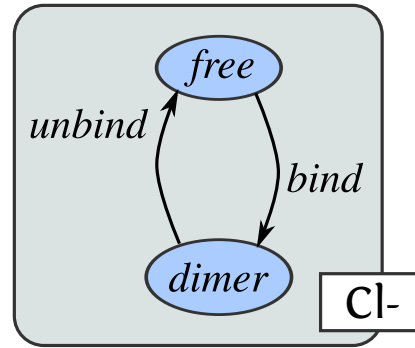
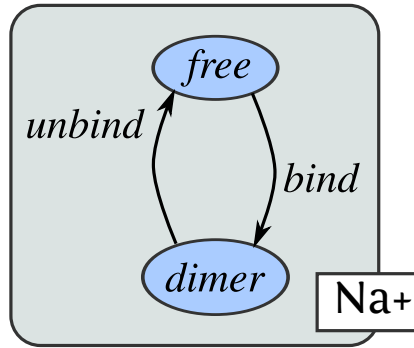


objets
réactions

Réactions $\left\{ \begin{array}{l} \textit{bind} : \textit{Rep}_{\textit{free}} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}} \rightarrow \textit{Rep}_{\textit{dimer}} \mid \textit{Rep}_{\textit{dimer}} \\ \textit{unbind} : \textit{Rep}_{\textit{dimer}} \mid \textit{Rep}_{\textit{dimer}} \rightarrow \textit{Rep}_{\textit{free}} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}} \end{array} \right.$

État initial $\textit{Rep}_{\textit{free}} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}} \rightarrow \textit{Rep}_{\textit{dimer}} \mid \textit{Rep}_{\textit{dimer}} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}}$

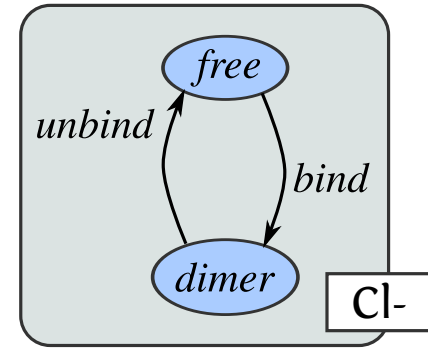
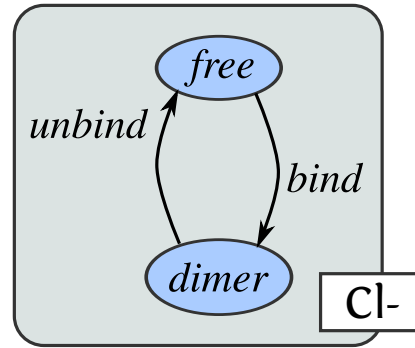
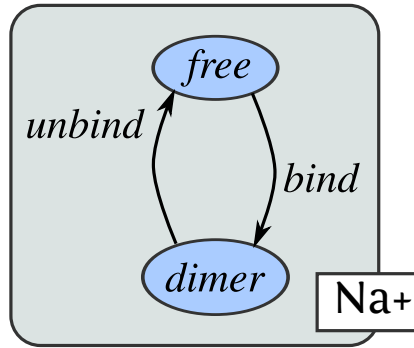
De la biologie au pi-calcul



Synchronisation de processus basée sur l'égalité de noms de transition

Ok pour les homodimers mais pas ... pour les hétérodimers!

De la biologie au pi-calcul

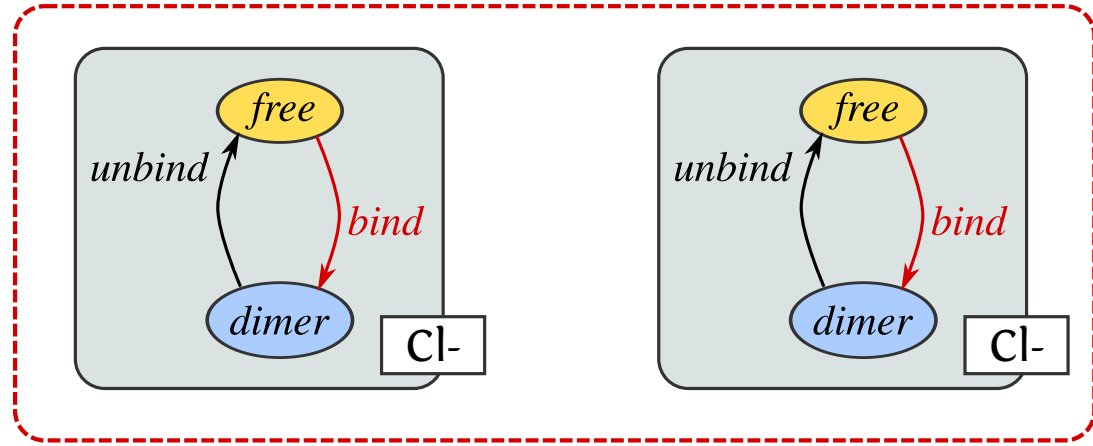
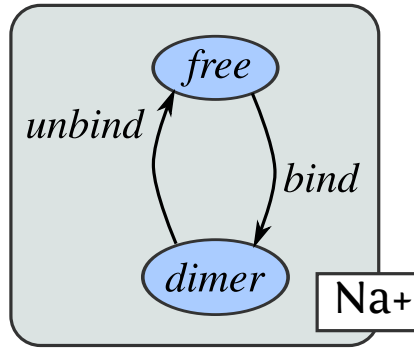


Synchronisation de processus basée sur l'égalité de noms de transition

Ok pour les homodimers mais pas ... pour les hétérodimers!

Exercice: pourquoi?

De la biologie au pi-calcul

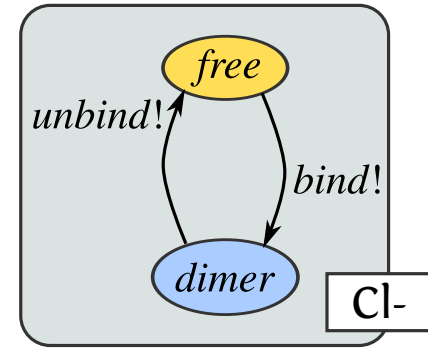
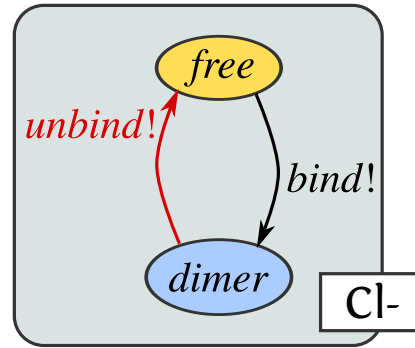
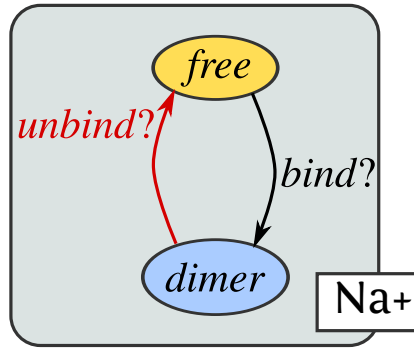


Synchronisation de processus basée sur l'égalité de noms de transition

Ok pour les homodimers mais pas ... pour les hétérodimers!

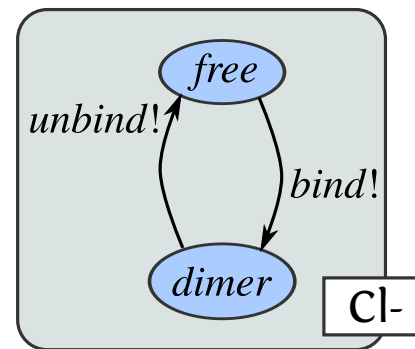
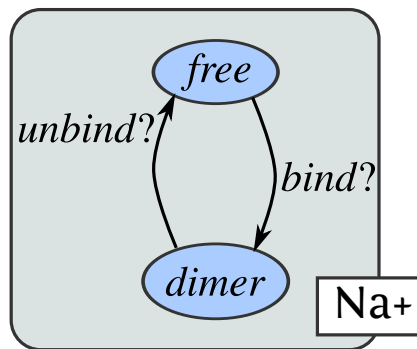
Exercice: pourquoi

De la biologie au pi-calcul



**=> interactions asymetriques par actions
complémentaires d'émission(!) / réception(?)**

De la biologie au pi-calcul



*Automate
pi-calcul*

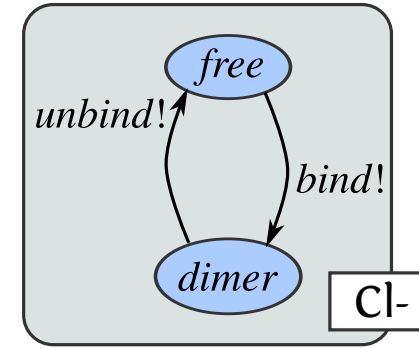
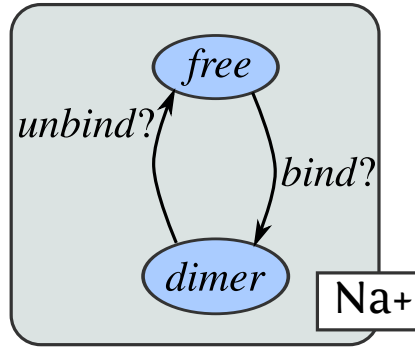
$$Na_{free} = bind?.Na_{dimer}$$

$$Na_{dimer} = unbind?.Na_{free}$$

$$Cl_{free} = bind!.Cl_{dimer}$$

$$Cl_{dimer} = unbind!.Cl_{free}$$

De la biologie au pi-calcul



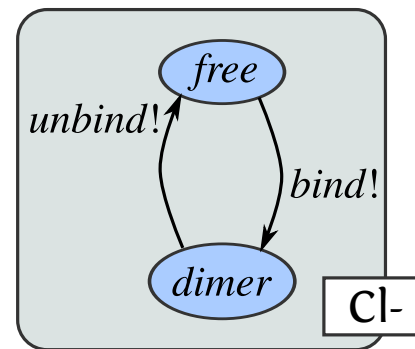
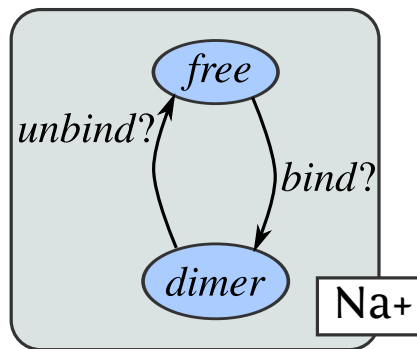
*Automate
pi-calcul*

$$Na_{free} = bind?.Na_{dimer}$$
$$Na_{dimer} = unbind?.Na_{free}$$


Canal de communication

$$Cl_{free} = bind!.Cl_{dimer}$$
$$Cl_{dimer} = unbind!.Cl_{free}$$

De la biologie au pi-calcul



Automate
pi-calcul

$$Na_{free} = bind?.Na_{dimer}$$

$$Na_{dimer} = unbind?.Na_{free}$$

$\simeq$

$$Na_{free} = bind?.unbind?.Na_{free}$$

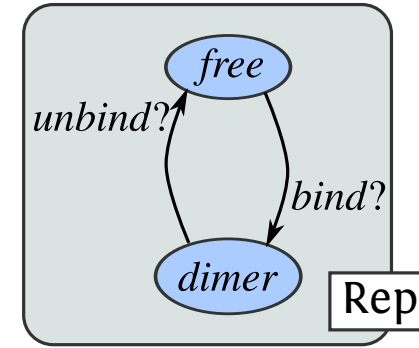
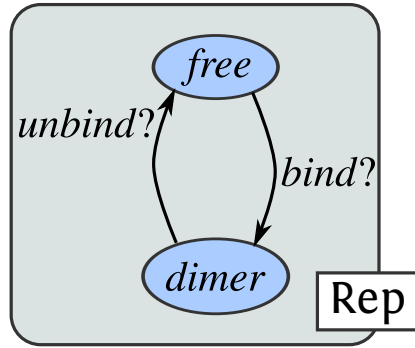
$$Cl_{free} = bind!.Cl_{dimer}$$

$$Cl_{dimer} = unbind!.Cl_{free}$$

$\simeq$

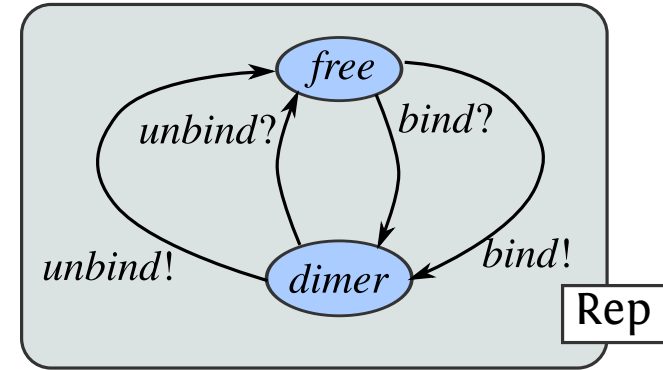
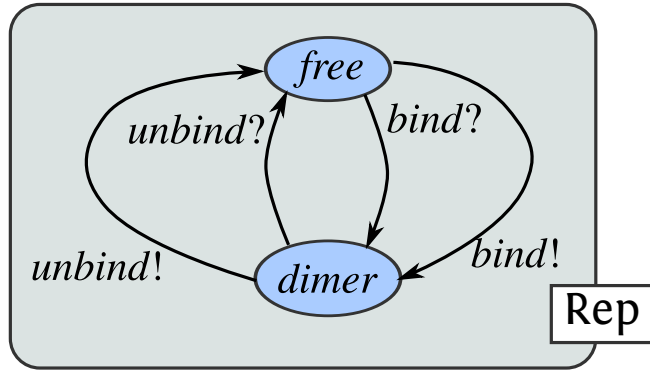
$$Cl_{free} = bind!.unbind!.Cl_{free}$$

De la biologie au pi-calcul



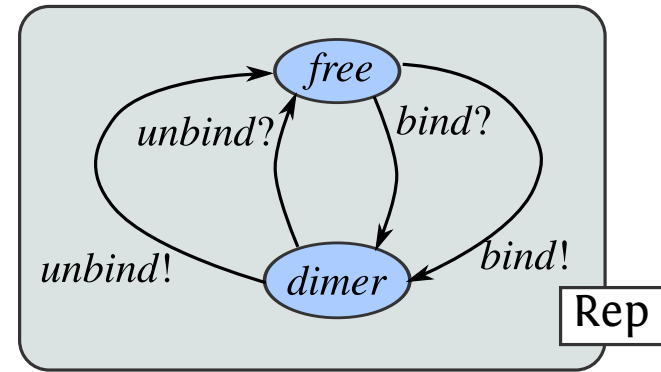
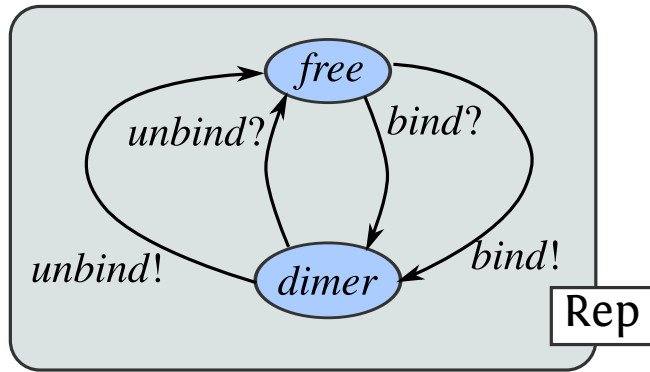
Et les homodimers ?...

De la biologie au pi-calcul



Transitions à "choix multiples"

De la biologie au pi-calcul

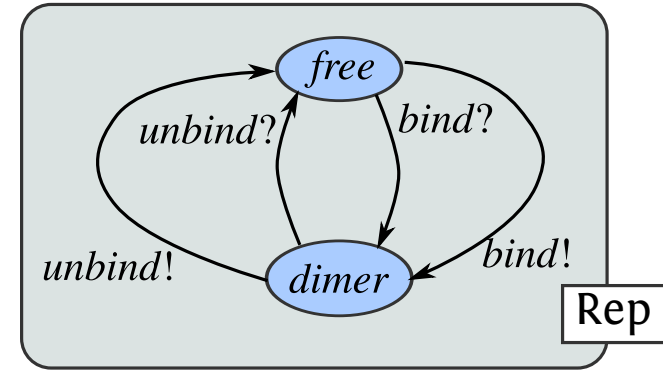
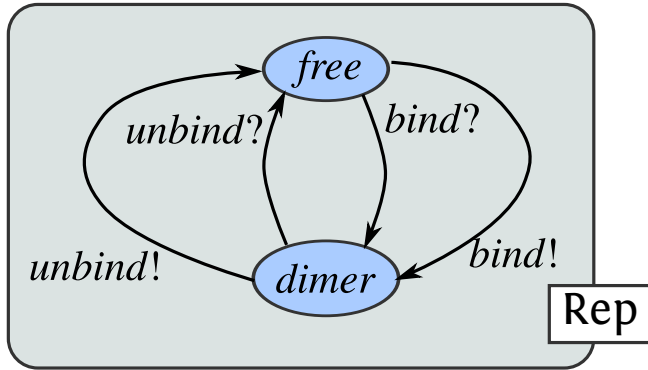


*Automate
pi-calcul*

$$Rep_{free} = bind?.Rep_{dimer} + bind!.Rep_{dimer}$$

$$Rep_{dimer} = unbind?.Rep_{free} + unbind!.Rep_{free}$$

De la biologie au pi-calcul



Automate
pi-calcul

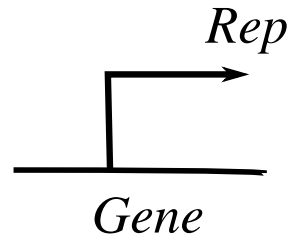
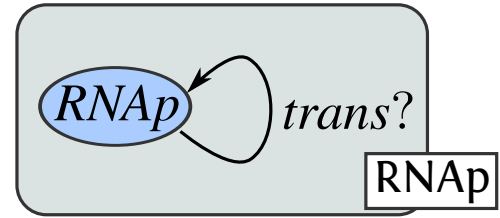
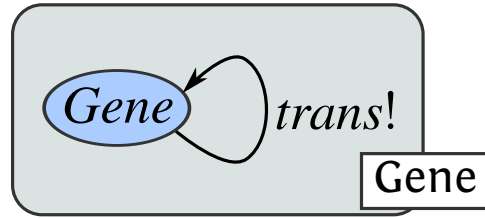
$$Rep_{free} = bind?.Rep_{dimer} + bind!.Rep_{dimer}$$

$$Rep_{dimer} = unbind?.Rep_{free} + unbind!.Rep_{free}$$

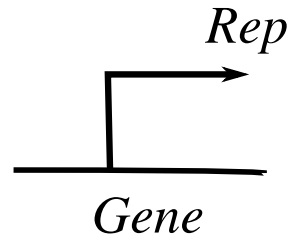
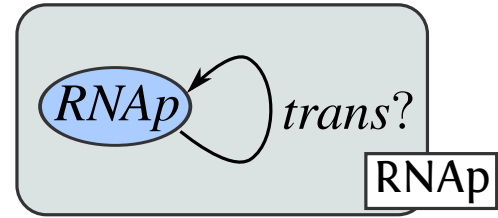
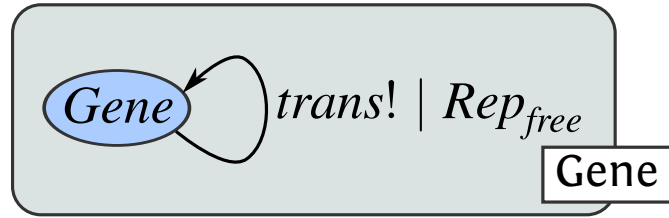


Opérateur de choix

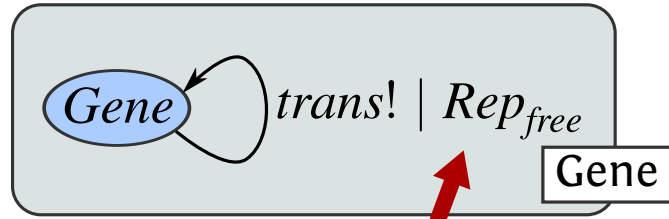
De la biologie au pi-calcul



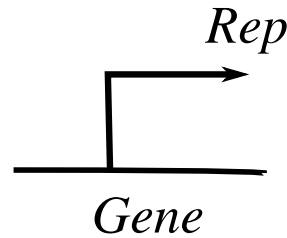
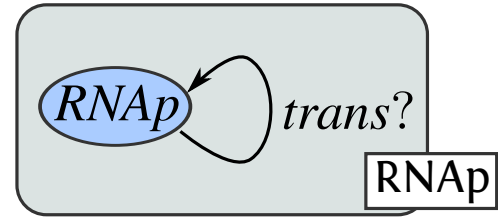
De la biologie au pi-calcul



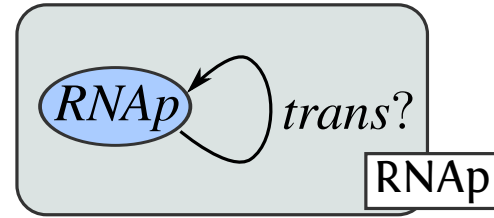
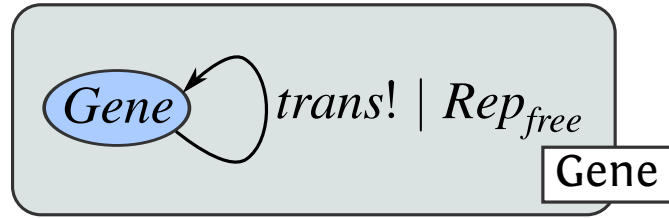
De la biologie au pi-calcul



**lance un nouveau processus
en parallèle des autres**



De la biologie au pi-calcul



Automate
pi-calcul

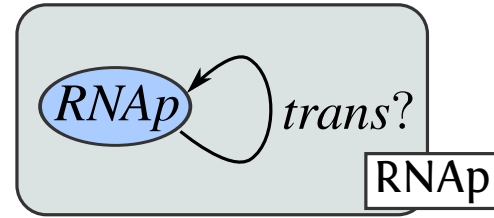
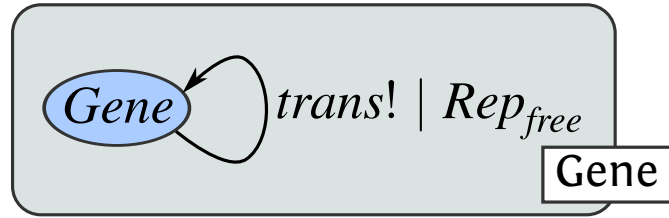
$$Gene = trans!.Gene \mid Rep_{free}$$

$$RNAP = trans?.RNAP$$

$$Rep_{free} = bind?.Rep_{dimer} + bind!.Rep_{dimer}$$

$$Rep_{dimer} = unbind?.Rep_{free} + unbind!.Rep_{free}$$

De la biologie au pi-calcul



Automate
pi-calcul

$Gene = trans!.Gene \mid Rep_{free}$

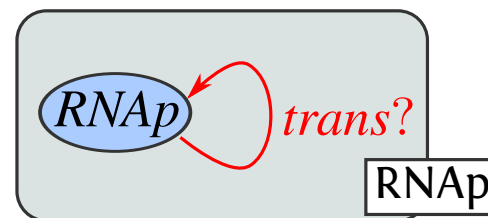
$RNAP = trans?.RNAP$

opérateur de composition
parallèle

$Rep_{free} = bind?.Rep_{dimer} + bind!.Rep_{dimer}$

$Rep_{dimer} = unbind?.Rep_{free} + unbind!.Rep_{free}$

De la biologie au pi-calcul



Automate
pi-calcul

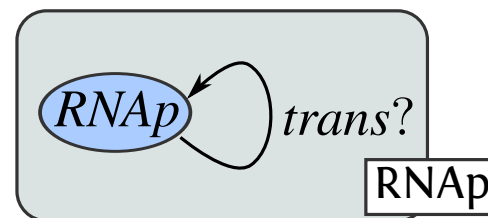
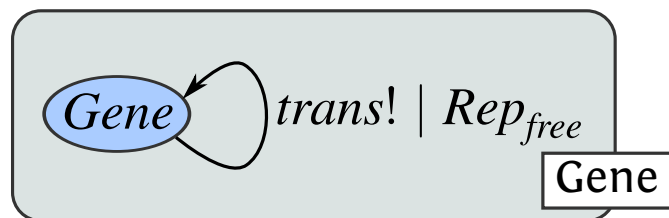
Définitions de processus

$$Gene = trans!.Gene \mid Rep_{free}$$
$$RNAP = trans?.RNAP$$
$$Rep_{free} = bind?.Rep_{dimer} + bind!.Rep_{dimer}$$
$$Rep_{dimer} = unbind?.Rep_{free} + unbind!.Rep_{free}$$

État initial

$$Gene \mid RNAP$$

De la biologie au pi-calcul



*Automate
pi-calcul*

Définitions de processus

$$\textit{Gene} = \textit{trans!}.\textit{Gene} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}}$$

$$\textit{RNAP} = \textit{trans?}.\textit{RNAP}$$

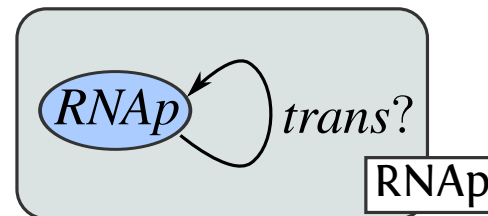
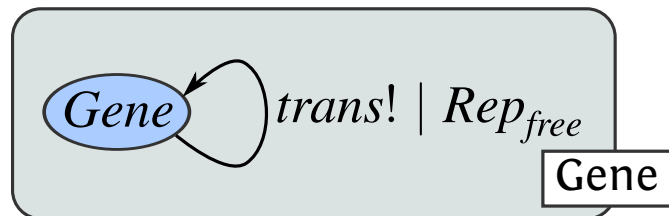
$$\textit{Rep}_{\textit{free}} = \textit{bind?}.\textit{Rep}_{\textit{dimer}} + \textit{bind!}.\textit{Rep}_{\textit{dimer}}$$

$$\textit{Rep}_{\textit{dimer}} = \textit{unbind?}.\textit{Rep}_{\textit{free}} + \textit{unbind!}.\textit{Rep}_{\textit{free}}$$

Transitions

$$\textit{Gene} \mid \textit{RNAP} \rightarrow \textit{Gene} \mid \textit{RNAP} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}}$$

De la biologie au pi-calcul



*Automate
pi-calcul*

Définitions de processus

$$\textit{Gene} = \textit{trans!}.\textit{Gene} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}}$$

$$\textit{RNAP} = \textit{trans?}.\textit{RNAP}$$

$$\textit{Rep}_{\textit{free}} = \textit{bind?}.\textit{Rep}_{\textit{dimer}} + \textit{bind!}.\textit{Rep}_{\textit{dimer}}$$

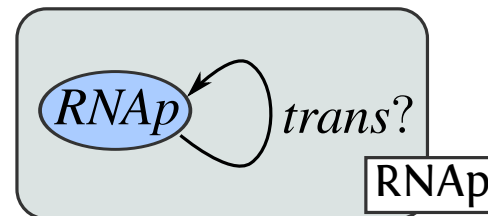
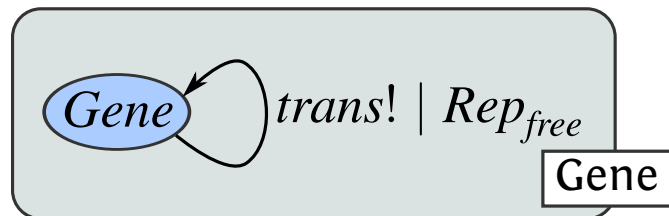
$$\textit{Rep}_{\textit{dimer}} = \textit{unbind?}.\textit{Rep}_{\textit{free}} + \textit{unbind!}.\textit{Rep}_{\textit{free}}$$

Transitions

$$\textit{Gene} \mid \textit{RNAP} \rightarrow \textit{Gene} \mid \textit{RNAP} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}}$$

$$\rightarrow \textit{Gene} \mid \textit{RNAP} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}} \mid \textit{Rep}_{\textit{free}}$$

De la biologie au pi-calcul



Automate
pi-calcul

Définitions de processus

$$Gene = trans!.Gene \mid Rep_{free}$$

$$RNAP = trans?.RNAP$$

$$Rep_{free} = bind?.Rep_{dimer} + bind!.Rep_{dimer}$$

$$Rep_{dimer} = unbind?.Rep_{free} + unbind!.Rep_{free}$$

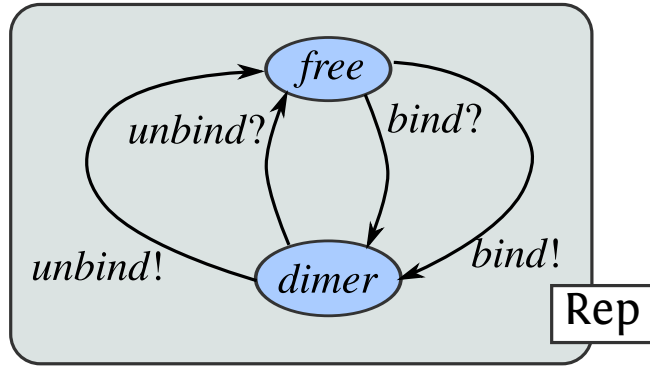
Transitions

$$Gene \mid RNAP \rightarrow Gene \mid RNAP \mid Rep_{free}$$

$$\rightarrow Gene \mid RNAP \mid Rep_{free} \mid Rep_{free}$$

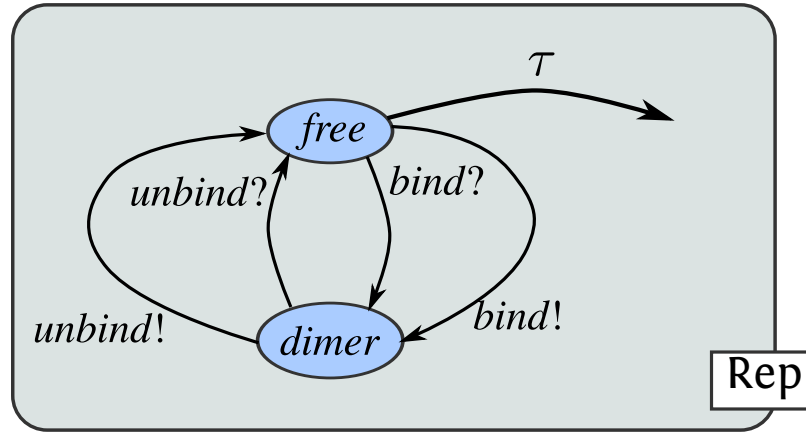
$$\rightarrow Gene \mid RNAP \mid Rep_{dimer} \mid Rep_{dimer}$$

De la biologie au pi-calcul



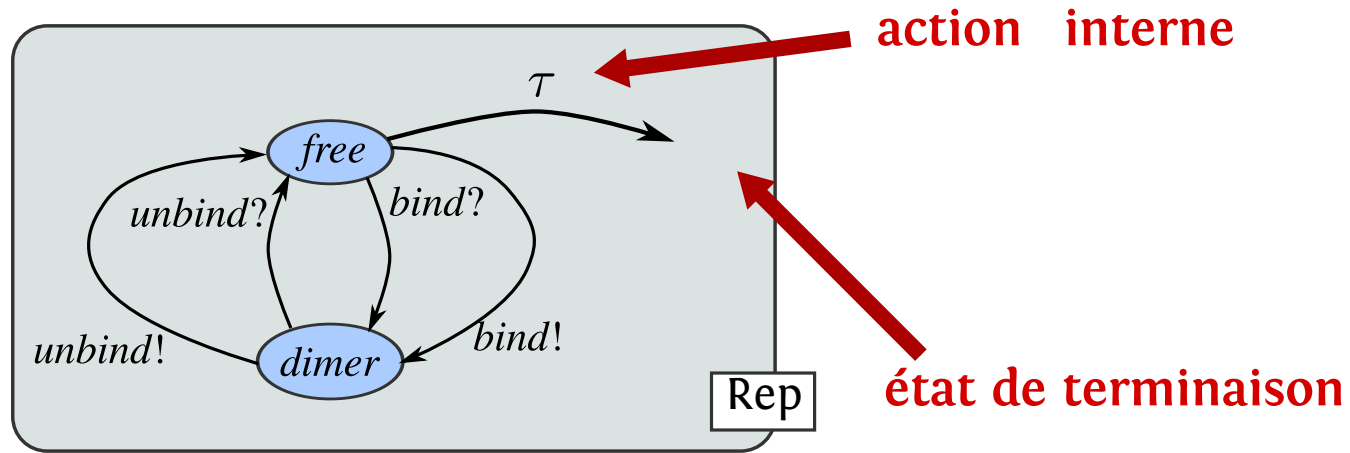
Certaines molécules peuvent se dégrader

De la biologie au pi-calcul



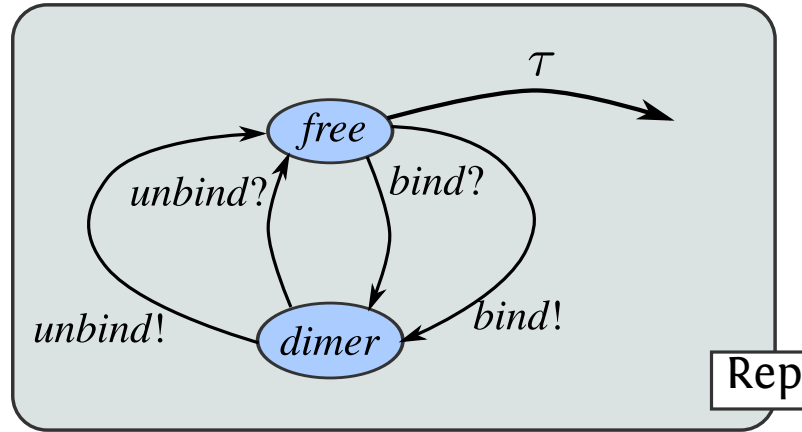
Certaines molécules peuvent se dégrader

De la biologie au pi-calcul



Certaines molécules peuvent se dégrader

De la biologie au pi-calcul



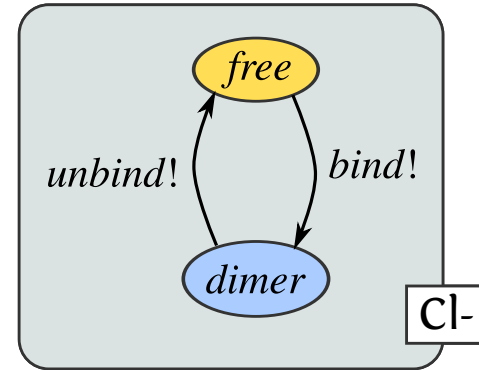
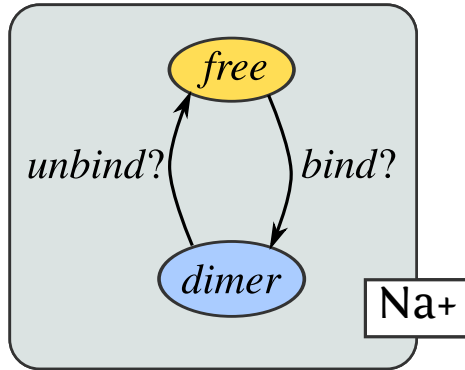
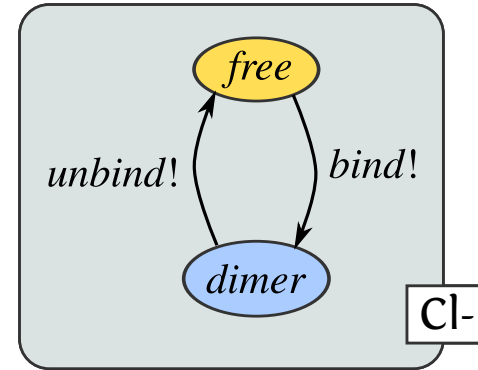
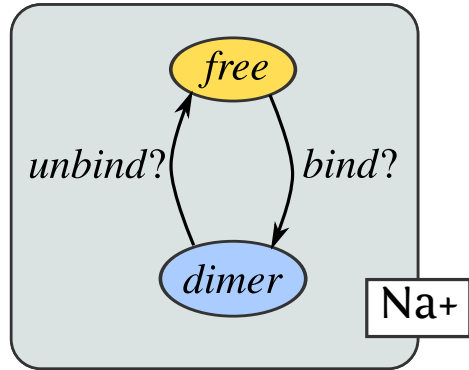
Automate
pi-calcul

$$Rep_{free} = bind?.Rep_{dimer} + bind!.Rep_{dimer} + \tau.0$$

$$Rep_{dimer} = unbind?.Rep_{free} + unbind!.Rep_{free}$$

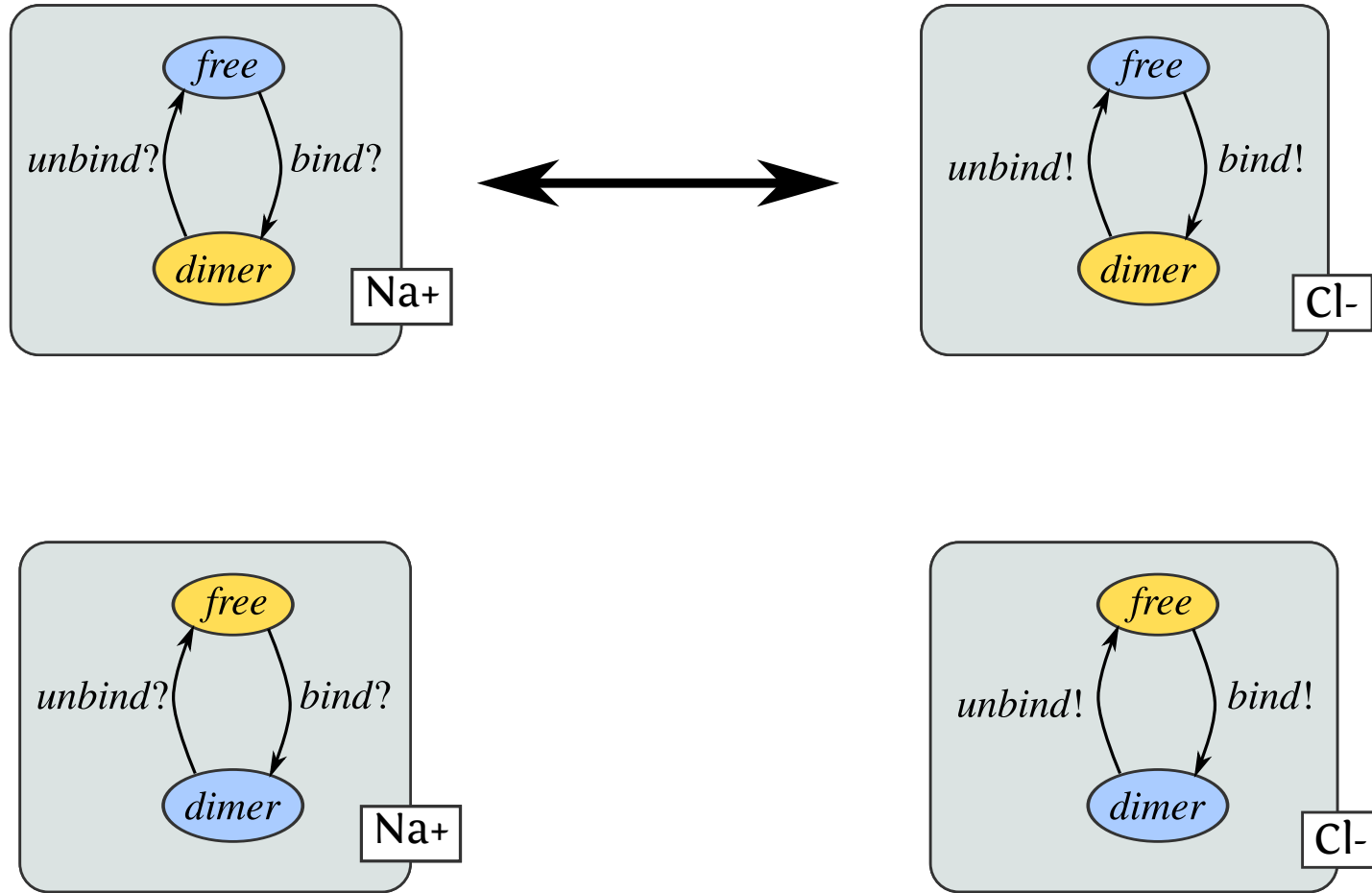
état de terminaison

De la biologie au pi-calcul



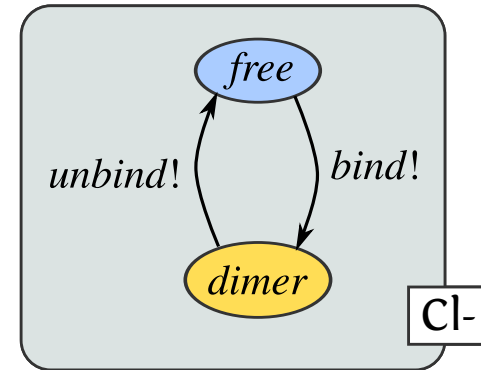
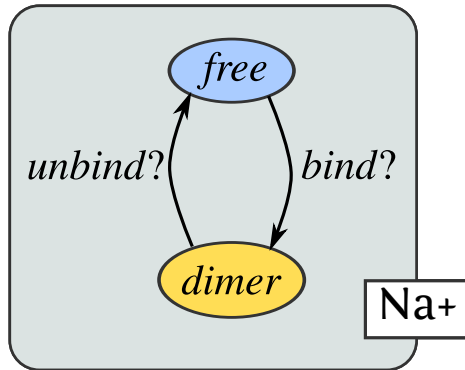
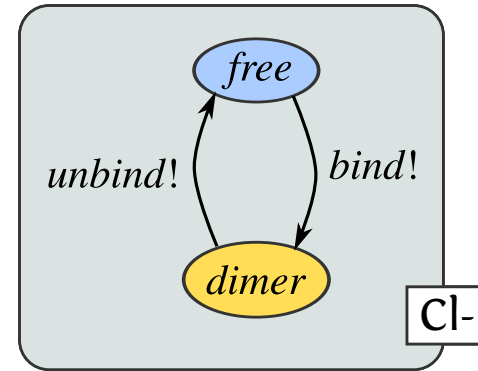
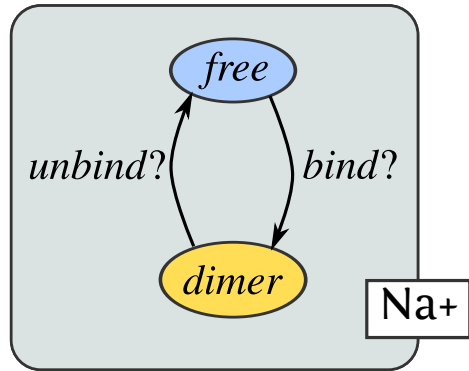
Complexation...

De la biologie au pi-calcul



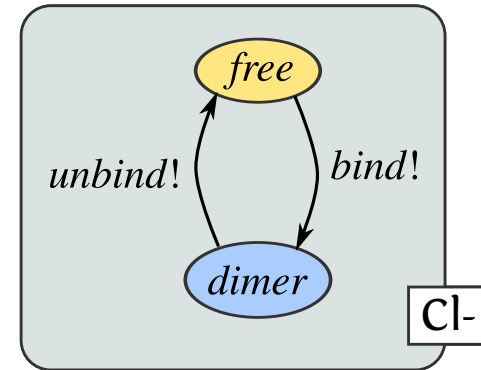
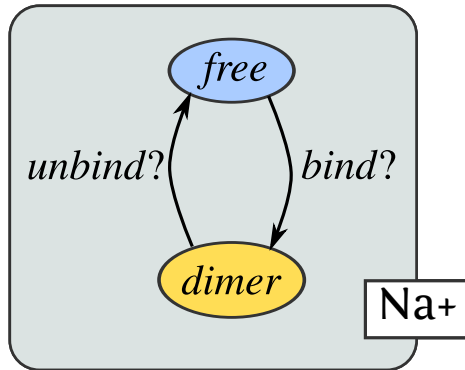
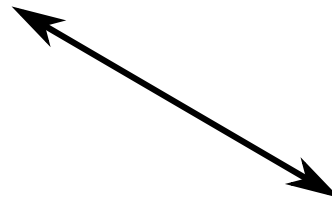
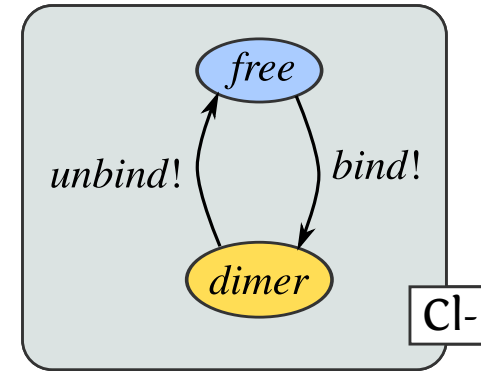
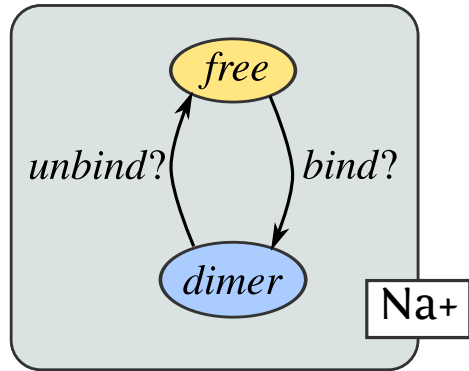
Complexation...

De la biologie au pi-calcul



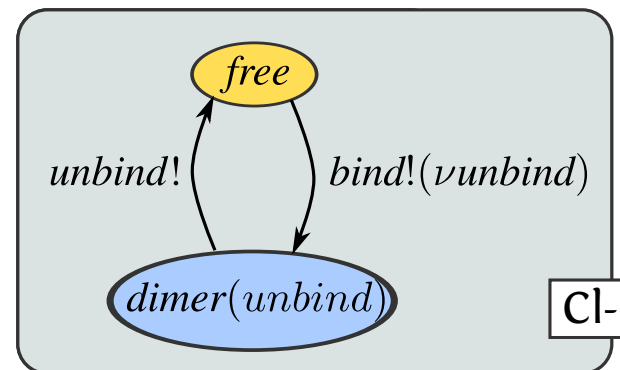
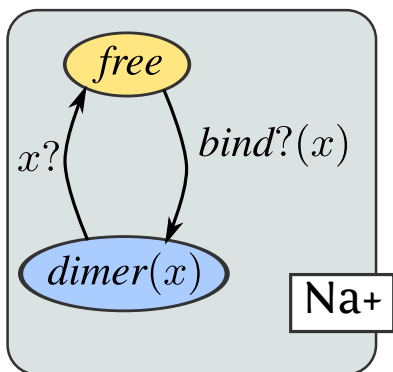
Qui est complexé avec qui ??...

De la biologie au pi-calcul



Qui est complexé avec qui ??...

De la biologie au pi-calcul

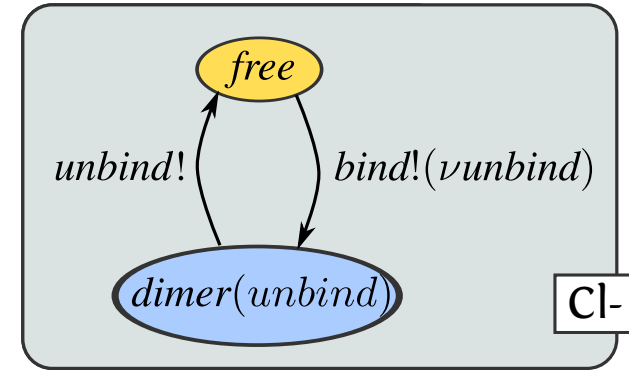
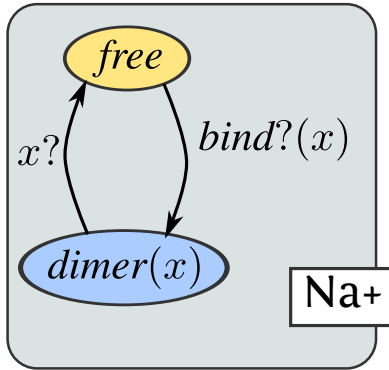


*Automate
pi-calcul*

$$\begin{aligned} Na_{free} &= bind?(x).Na_{dimer}(x) \\ Na_{dimer}(x) &= x?.Na_{free} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Cl_{free} &= (\nu unbind)bind!(unbind) \\ Cl_{dimer}(x) &= x!.Cl_{free} \end{aligned}$$

De la biologie au pi-calcul



Automate
pi-calcul

création de canal (privé)

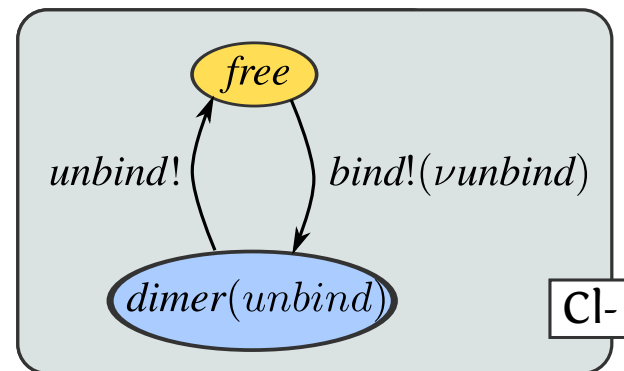
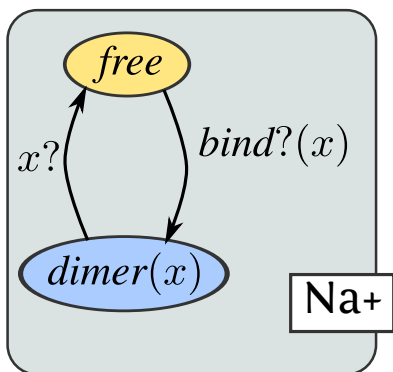
$$\begin{aligned} Na_{free} &= bind?(x).Na_{dimer}(x) \\ Na_{dimer}(x) &= x?.Na_{free} \end{aligned}$$

paramètre formel
de définition

$$\begin{aligned} Cl_{free} &= (\nu unbind)bind!(unbind) \\ Cl_{dimer}(x) &= x!.Cl_{free} \end{aligned}$$

paramètre de
communication
(objet)

De la biologie au pi-calcul



$$\begin{aligned} Na_{free} &= bind?(x).Na_{dimer}(x) \\ Na_{dimer}(x) &= x?.Na_{free} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Cl_{free} &= (\nu unbind)bind!(unbind) \\ Cl_{dimer}(x) &= x!.Cl_{free} \end{aligned}$$

Automate
pi-calcul

$$\begin{aligned} Na_{free} \mid Cl_{free} &\rightarrow (\nu unbind_1)(Na_{dimer}(unbind_1) \mid Cl_{dimer}(unbind_1)) \\ &\rightarrow (\nu unbind_1)(Na_{free} \mid Cl_{free}) \\ &\rightarrow (\nu unbind_1)(\nu unbind_2)(Na_{dimer}(unbind_2) \mid Cl_{dimer}(unbind_2)) \\ &\rightarrow (\nu unbind_1)(\nu unbind_2)(Na_{free} \mid Cl_{free}) \\ &\rightarrow \dots \end{aligned}$$

π -calcul stochastique (hardcore)

Cédric Lhoussaine

Université de Lille 1

10 juin 2010

- 1 Syntaxe et Sémantique opérationnelle
- 2 Sémantique stochastique
- 3 Simulation stochastique
- 4 Exemples...

Syntaxe du π -calcul

Un ensemble d'**identificateur** de processus : $A, B, \dots$

Un ensemble de **canaux** de communication : $a, b, \dots, x, y, \dots$

Syntaxe du π -calcul

Un ensemble d'**identificateur** de processus : $A, B, \dots$

Un ensemble de **canaux** de communication : $a, b, \dots, x, y, \dots$

Déclaration de processus

$$A(x_1, \dots, x_n) = P$$

Syntaxe du π -calcul

Un ensemble d'**identificateur** de processus : $A, B, \dots$

Un ensemble de **canaux** de communication : $a, b, \dots, x, y, \dots$

Déclaration de processus

$$A(x_1, \dots, x_n) = P$$

Processus

$P, Q ::=$	$A(a_1, \dots, a_n)$	"appel" de processus
	$\mathbf{0}$	processus terminé
	$a?(x_1, \dots, x_n).P$	réception de message
	$a!(b_1, \dots, b_n).P$	émission de message
	$P \mid Q$	composition parallèle
	$P + Q$	choix
	$(\nu a)P$	restriction/création de canal

Sémantique opérationnelle

Deux types de sémantique opérationnelle

- $P \xrightarrow{\alpha} Q$: **système de transitions étiquetées**
- étiquette α = capacité d'interaction avec l'environnement
- facilite la définition et les preuves d'équivalences de **bisimulation**
- difficile à appréhender

Sémantique opérationnelle

Deux types de sémantique opérationnelle

- $P \xrightarrow{\alpha} Q$: **système de transitions étiquetées**
 - étiquette α = capacité d'interaction avec l'environnement
 - facilite la définition et les preuves d'équivalences de **bisimulation**
 - difficile à appréhender
-
- $P \rightarrow Q$: **relation de réduction** sur les processus
 - utilise l'**équivalence structurelle**
(CHemical Abstract Machine [Berry, Boudol '92])
 - relation de réduction intuitive

Équivalence structurelle

Différentes lois satisfaites par les opérateurs du langage

$$\begin{aligned}
 P \mid Q &\equiv Q \mid P \\
 (P \mid Q) \mid R &\equiv P \mid (Q \mid R) \\
 P \mid \mathbf{0} &\equiv P \\
 (P + Q) + R &\equiv P + (Q + R) \\
 P + Q &\equiv Q + P \\
 (\nu a)P \mid Q &\equiv (\nu a)(P \mid Q) \text{ si } a \notin \text{fn}(Q) \\
 (\nu a)(\nu b)P &\equiv (\nu b)(\nu a)P \\
 (\nu a)\mathbf{0} &\equiv \mathbf{0} \\
 P =_{\alpha} Q &\Rightarrow P \equiv Q
 \end{aligned}$$

Relation de réduction

Appel de processus

Si $A(x_1, \dots, x_n) = P$ alors $A(a_1, \dots, a_n) \rightarrow P[a_1/x_1, \dots, a_n/x_n]$

Relation de réduction

Appel de processus

Si $A(x_1, \dots, x_n) = P$ alors $A(a_1, \dots, a_n) \rightarrow P[a_1/x_1, \dots, a_n/x_n]$

Exemple

Avec la déclaration $Cl_{dimer}(x) = x!().Cl_{free}$, on a

$$Cl_{dimer}(unbind) \rightarrow unbind!().Cl_{free}$$

Relation de réduction

Communication

$$\begin{aligned} & (a!(b_1, \dots, b_n).P + \dots) \mid (a?(x_1, \dots, x_n).Q + \dots) \\ \rightarrow & P \mid Q[b_1/x_1, \dots, b_n/x_n] \end{aligned}$$

Relation de réduction

Règles structurelles

Si $P \rightarrow Q$ alors $P \mid R \rightarrow Q \mid R$ et $(\nu a)P \rightarrow (\nu a)Q$

Si $P \equiv P' \rightarrow Q' \equiv Q$ alors $P \rightarrow Q$.

Relation de réduction

$$\begin{array}{ll}
 P \mid Q \equiv Q \mid P & (P \mid Q) \mid R \equiv P \mid (Q \mid R) \\
 P \mid \mathbf{0} \equiv P & (P + Q) + R \equiv P + (Q + R) \\
 P + Q \equiv Q + P & (\nu a)P \mid Q \equiv (\nu a)(P \mid Q) \text{ si } a \notin \text{fn}(Q) \\
 (\nu a)(\nu b)P \equiv (\nu b)(\nu a)P & (\nu a)\mathbf{0} \equiv \mathbf{0}
 \end{array}$$

$$a!(b_1, \dots, b_n).P + \dots \mid a?(x_1, \dots, x_n).Q + \dots \rightarrow P \mid Q[b_1/x_1, \dots, b_n/x_n]$$

$$\frac{A(x_1, \dots, x_n) = P}{A(a_1, \dots, a_n) \rightarrow P[a_1/x_1, \dots, a_n/x_n]}$$

$$\frac{P \rightarrow Q}{P \mid R \rightarrow Q \mid R} \quad \frac{P \rightarrow Q}{(\nu a)P \rightarrow (\nu a)Q} \quad \frac{P \equiv P' \rightarrow Q' \equiv Q}{P \rightarrow Q}$$

Relation de réduction

$$\begin{array}{ll}
 P \mid Q \equiv Q \mid P & (P \mid Q) \mid R \equiv P \mid (Q \mid R) \\
 P \mid \mathbf{0} \equiv P & (P + Q) + R \equiv P + (Q + R) \\
 P + Q \equiv Q + P & (\nu a)P \mid Q \equiv (\nu a)(P \mid Q) \text{ si } a \notin \text{fn}(Q) \\
 (\nu a)(\nu b)P \equiv (\nu b)(\nu a)P & (\nu a)\mathbf{0} \equiv \mathbf{0}
 \end{array}$$

$$a!(b_1, \dots, b_n).P + \dots \mid a?(x_1, \dots, x_n).Q + \dots \rightarrow P \mid Q[b_1/x_1, \dots, b_n/x_n]$$

$$\frac{A(x_1, \dots, x_n) = P}{A(a_1, \dots, a_n) \rightarrow P[a_1/x_1, \dots, a_n/x_n]}$$

$$\frac{P \rightarrow Q}{P \mid R \rightarrow Q \mid R} \quad \frac{P \rightarrow Q}{(\nu a)P \rightarrow (\nu a)Q} \quad \frac{P \equiv P' \rightarrow Q' \equiv Q}{P \rightarrow Q}$$

Exercice

$$Cl_{free} \mid Cl_{dimer} \mid Na_{free} \rightarrow ?$$

Rappel

$$Cl_{free} = (\nu unbind)(bind!(unbind).Cl_{dimer}(unbind))$$

$$Cl_{dimer}(x) = x!().Cl_{free}$$

$$Na_{free} = bind?(x).Na_{dimer}(x)$$

$$Na_{dimer}(x) = x?().Na_{free}$$

$$Cl_{free} \mid Cl_{dimer} \mid Na_{free} \rightarrow ?$$

- 1 Syntaxe et Sémantique opérationnelle
- 2 Sémantique stochastique**
- 3 Simulation stochastique
- 4 Exemples...

Sémantique Stochastique

La sémantique stochastique du π -calcul est plus difficile à définir !

Sémantique Stochastique

La sémantique stochastique du π -calcul est plus difficile à définir !

Idée

faire coïncider la relation de réduction $\rightarrow$ avec les transitions d'une **CTMC**.

- définir une relation de réduction qui soit étiquetée par des taux stochastiques : $P \xrightarrow{r} Q$
- associer des **constantes stochastiques** aux canaux de communication.

Sémantique Stochastique

Intuition

- Collecter les taux r_i des différentes interactions (*locales*) dans l'état P du système qui mènent à un **même état** Q ,
- en déduire le taux de transition *global* $P \xrightarrow{r=\sum_i r_i} Q$

Sémantique Stochastique

Intuition

- Collecter les taux r_i des différentes interactions (*locales*) dans l'état P du système qui mènent à un **même état** Q ,
- en déduire le taux de transition *global* $P \xrightarrow{r=\sum_i r_i} Q$

Exemple

$$a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \rightarrow a!.0$$

Soit $\text{taux}(a) = r$, il y a deux réductions locales :

Sémantique Stochastique

Intuition

- Collecter les taux r_i des différentes interactions (*locales*) dans l'état P du système qui mènent à un **même état** Q ,
- en déduire le taux de transition *global* $P \xrightarrow{r=\sum_i r_i} Q$

Exemple

$$a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \rightarrow a!.0$$

Soit $\text{taux}(a) = r$, il y a deux réductions locales :

- soit $a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \xrightarrow{r} 0 \mid a!.0 \mid 0 \equiv a!.0$
- soit $a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \xrightarrow{r} a!.0 \mid 0 \mid 0 \equiv a!.0$
- d'où, globalement, $a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \xrightarrow{2 \times r} Q$

Sémantique Stochastique

Intuition

- Collecter les taux r_i des différentes interactions (*locales*) dans l'état P du système qui mènent à un **même état** Q ,
- en déduire le taux de transition *global* $P \xrightarrow{r=\sum_i r_i} Q$

Exemple

$$a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \rightarrow a!.0$$

Soit $\text{taux}(a) = r$, il y a deux réductions locales :

- soit $a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \xrightarrow{r} 0 \mid a!.0 \mid 0 \equiv a!.0$
- soit $a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \xrightarrow{r} a!.0 \mid 0 \mid 0 \equiv a!.0$
- d'où, globalement, $a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \xrightarrow{2 \times r} Q$
- $\text{act}_a(P) = 2 \times r$: **activité** de a dans $P = \#$ d'interactions possibles sur a dans P .

Sémantique stochastique

Techniquement...

Deux relations de réduction :

- réduction *locale* $P \xrightarrow[\ell]{r} Q$ où ℓ localise dans P le rédex à l'origine de la réduction,
- réduction *globale* $P \xrightarrow{r} Q$ où $r = \sum_{P \xrightarrow[\ell]{s} Q} s$

Sémantique stochastique

Techniquement...

Deux relations de réduction :

- réduction *locale* $P \xrightarrow[\ell]{r} Q$ où ℓ localise dans P le rédex à l'origine de la réduction,
- réduction *globale* $P \xrightarrow{r} Q$ où $r = \sum_{P \xrightarrow[\ell]{s} Q} s$

Exemple

- soit $a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \xrightarrow[1,3]{r} 0 \mid a!.0 \mid 0 \equiv a!.0$
- soit $a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \xrightarrow[2,3]{r} a!.0 \mid 0 \mid 0 \equiv a!.0$
- d'où, globalement, $a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \xrightarrow{2 \times r} Q$

Sémantique stochastique

Techniquement...

Deux relations de réduction :

- réduction *locale* $P \xrightarrow[\ell]{r} Q$ où ℓ localise dans P le rédex à l'origine de la réduction,
- réduction *globale* $P \xrightarrow{r} Q$ où $r = \sum_{P \xrightarrow[\ell]{s} Q} s$

CTMC sous-jacente

$$(\Pi_{/\equiv}, \xrightarrow{r}, P)$$

- 1 Syntaxe et Sémantique opérationnelle
- 2 Sémantique stochastique
- 3 Simulation stochastique**
- 4 Exemples...

Simulation Stochastique

Exemple

$$\text{taux}(a) = r, \text{taux}(b) = r'$$

$$P = a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \mid b!.0 \mid b?.0 \left\{ \begin{array}{l} \xrightarrow{2r} a!.0 \mid b!.0 \mid b?.0 = P_1 \\ \xrightarrow{r'} a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 = P_2 \end{array} \right.$$

Simulation Stochastique

Exemple

$$\text{taux}(a) = r, \text{taux}(b) = r'$$

$$P = a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \mid b!.0 \mid b?.0 \left\{ \begin{array}{l} \xrightarrow{2r} a!.0 \mid b!.0 \mid b?.0 = P_1 \\ \xrightarrow{r'} a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 = P_2 \end{array} \right.$$

L'algorithme de simulation doit déterminer la **durée** τ associée à la réduction et **l'état suivant** P_1 ou P_2 .

- $\tau \sim \text{Exp}(2r + r')$
- $\Pr(P \rightarrow P_1) = \frac{2r}{2r+r'}$ et $\Pr(P \rightarrow P_2) = \frac{r'}{2r+r'}$

Simulation Stochastique

Algorithme

Initialisation : P un processus, un ensemble $\mathcal{D}$ de déclarations de processus et $t = 0$.

- ❶ calculer pour chaque canal x son activité $act_P(x)$ et l'activité globale $act(P) = \sum_x act_P(x)$
- ❷ générer aléatoirement les nombres $r_1, r_2 \in]0; 1]$ et calculer $\tau = \frac{1}{act(P)} \log(\frac{1}{r_1})$ et choisir un canal x avec probabilité $\frac{act_P(x)}{act(P)}$
- ❸ incrémenter le temps : $t := t + \tau$
et choisir, de manière équiprobable, un des rédex sur x et le réduire
goto 1

Simulation Stochastique

Calculer les activités

$$act_x(P) = \text{taux}(a) \times In_x(P) \times Out_x(P)$$

- $In_P(x)$: nombre de réceptions sur x dans P
- $Out_P(x)$: nombre d'émissions sur x dans P

Simulation Stochastique

Calculer les activités

$$act_x(P) = \text{taux}(a) \times In_x(P) \times Out_x(P)$$

- $In_P(x)$: nombre de réceptions sur x dans P
- $Out_P(x)$: nombre d'émissions sur x dans P

$$P = a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \mid a?.0$$

$$act_a(P) = 4, \text{ ça va...}$$

Simulation Stochastique

Calculer les activités

$$act_x(P) = \text{taux}(a) \times In_x(P) \times Out_x(P) \quad \text{Faux!}$$

- $In_P(x)$: nombre de réceptions sur x dans P
- $Out_P(x)$: nombre d'émissions sur x dans P

$$P = a!.0 \mid a!.0 \mid a?.0 \mid a?.0$$

$act_a(P) = 4$, ça va...

$$P = a!.0 \mid a?.0 \mid (a?.0 + a!.0)$$

$act_a(P) = 4$, ça va pas...

Calculer les activités

$$act_x(P) = In_x(P) \times Out_x(P) - Mix_x(P)$$

- $In_P(x)$: nombre de réceptions sur x dans P
- $Out_P(x)$: nombre d'émissions sur x dans P
- $Mix_x(P)$: nombre de paires input/output dans chaque somme de P .

Calculer les activités

$$act_x(P) = In_x(P) \times Out_x(P) - Mix_x(P)$$

- $In_P(x)$: nombre de réceptions sur x dans P
- $Out_P(x)$: nombre d'émissions sur x dans P
- $Mix_x(P)$: nombre de paires input/output dans chaque somme de P .

$$P = a!.0 \mid a?.0 \mid (a?.0 + a!.0)$$

$$Mix_a(P) = 1 \Rightarrow act_a(P) = 3, \text{ ça va !}$$

- 1 Syntaxe et Sémantique opérationnelle
- 2 Sémantique stochastique
- 3 Simulation stochastique
- 4 Exemples...