



Doctoral Thesis

Partial-propensity simulation algorithms for stochastic chemical kinetics and the role of fluctuations in mesoscopic reaction systems

Author(s):

Ramaswamy, Rajesh

Publication Date:

2011

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-007303663> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 20105

Partial-propensity simulation algorithms for stochastic chemical kinetics and the role of fluctuations in mesoscopic reaction systems

A dissertation submitted to
ETH Zürich

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by
Rajesh Ramaswamy
B.Eng., University of Madras, India
M.Sc., Max Planck Research School, University of Tübingen, Germany

born 10 april 1983
citizen of India

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Ivo F. Sbalzarini, ETH Zürich, Switzerland, examiner
Prof. Dr. Petros Koumoutsakos, ETH Zürich, Switzerland, co-examiner
Prof. Dr. Johan Paulsson, Harvard University, USA, co-examiner

2011

Abstract

Chemical reactions are fundamental processes in nature. They are conventionally modeled using reaction rate equations (RRE), which are ordinary differential equations describing the rate of change of the concentrations of species in a well-mixed system. RRE, however, are a macroscopic description that is only valid in the order of Avogadro’s number of molecules of all reactants. It is well known that when the population of reactant species is small, fluctuations due to intrinsic noise can lead to non-trivial chemical kinetics. This intrinsic noise is accounted for by the chemical master master (CME). Using newly developed stochastic simulation algorithms (SSA) we describe novel qualitative and quantitative effects of intrinsic noise on chemical kinetics in small populations.

We propose a quantity called *partial propensity* and use it to construct a family of novel SSA formulations. Introducing a topological property of reaction networks, called the *degree of coupling*, we classify networks into weakly coupled and strongly coupled ones. We demonstrate that the computational cost of SSA depends on the coupling class of the network simulated. For strongly coupled networks, the computational cost of partial-propensity SSA is at most proportional to the number of species in the chemical reaction network. For weakly coupled networks, the cost can be independent of network size. We benchmark the partial-propensity SSA formulations on prototypical test cases and derive an upper bound for the scaling of their computational cost with increasing network size. We further show that all partial-propensity formulations can be composed from a set of common algorithmic building blocks, which we implemented in a modular software package.

We apply partial-propensity SSA to study the effects of intrinsic noise on the steady-state mean concentrations in nonequilibrium monostable reaction networks. Assuming that the molecular population is proportional to the reactor volume, intrinsic noise due to apparent molecular discreteness increases with decreasing reactor volume. We show that there exists a critical reactor volume (or, equivalently, population size) below which the CME predicts a different ordering of the steady-state mean concentrations than the RRE. We present a general theory that explains this *discreteness-induced inversion effect* and predicts the critical volume in good agreement with exact SSA simulations. Subsequently, we study the fingerprints of intrinsic and extrinsic noise on the relaxation kinetics of fluctuations in mesoscopic reaction networks. We show that intrinsic and extrinsic noise affect the derivatives of the time-autocorrelation function of the fluctuations in opposite ways, allowing us to separate these two noise sources. In oscillatory mesoscopic reaction systems, we find that intrinsic noise systematically alters the frequency spectrum of the oscillations.

For spatially inhomogeneous reaction–diffusion systems we use the idea of partial propensities to develop a new algorithm for spatiotemporal stochastic reaction-diffusion simulations. Spatial heterogeneity is sustained when the diffusion of species is slower than the reactions

between them. In such cases, the CME is not valid. Conceptually dividing the reactor into well-mixed subvolumes with jump reactions between them modeling diffusion, stochastic reaction–diffusion is modeled using the on-lattice reaction-diffusion master equation (RDME). The computational cost of the presented simulation algorithm is at most logarithmic in the number of subvolumes and at most linear in the number of chemical species.

As a possible application of the presented algorithms and results we consider the problem of identifying the unknown parameters of a stochastic reaction network from a single, noisy population trajectory. This constitutes an inverse problem for which we use the fingerprints of noise-induced effects as additional regularization. We propose a method that combines partial-propensity formulations for sampling trajectories from the exact solution of the CME with an adaptive Monte Carlo sampling technique — called Gaussian adaptation — to search the parameter space. We benchmark the method on synthetic test cases using simulated trajectories.

Zusammenfassung

Chemische Reaktionen sind fundamentale Prozesse in der Natur. Sie werden meistens mittels Reaktionsratengleichungen (RRG) beschrieben, gewöhnliche Differentialgleichungen für die Stoffkonzentrationen der beteiligten Substanzen in homogenen Reaktoren. RRG sind jedoch nur in makroskopischen Systemen gültig in denen die Teilchenzahlen aller Reaktandenmoleküle in der Grössenordnung der Avogadrozahl sind. Für kleine Reaktandenpopulationen ist es bekannt dass intrinsische Fluktuationen zu nicht-trivialer Kinetik führen können. Diese intrinsischen Fluktuationen werden von der chemischen Mastergleichung (CMG) beschrieben. Wir entwickelten neue stochastische Simulationsalgorithmen (SSA) und benutzen diese zur Beschreibung neuer qualitativer und quantitativer Effekte von Fluktuationen auf die chemische Kinetik in kleinen Molekülpopulationen.

Wir führen dazu eine neue, *partial propensity* genannte Grösse ein und benutzen diese um eine neue Familie von stochastischen Simulationsalgorithmen (SSA) zu konstruieren. Basierend auf dem *Kopplungsgrad* als topologische Grösse unterscheiden wir stark gekoppelte und schwach gekoppelte Reaktionsnetzwerke. Wir zeigen dass der Rechenaufwand von SSA vom Kopplungsgrad des simulierten Netzwerks abhängt. Für stark gekoppelte Netzwerke ist der Rechenaufwand von partial-propensity SSA höchstens linear proportional zur Anzahl der chemischen Verbindungen (Reaktanden und Produkte) im Reaktionsnetzwerk. Für schwach gekoppelte Netzwerke kann der Rechenaufwand gar unabhängig von der Netzwerkgrösse sein. Wir messen die Rechenzeiten von partial-propensity SSA anhand prototypischer Testfälle und leiten eine obere Schranke für den Rechenaufwand in Funktion der Netzwerkgrösse her. Wir zeigen auch dass alle partial-propensity SSA aus einem gemeinsamen Satz algorithmischer Bausteine aufgebaut werden können, welche wir in einer modularen Software implementiert haben.

Wir verwenden partial-propensity SSA um den Einfluss intrinsischer Fluktuationen auf die stationären Ungleichgewichtskonzentrationsmittelwerte in monostabilen Reaktionsnetzwerken zu studieren. Wenn die Molekülpopulation proportional zum Reaktorvolumen ist, dann nehmen die intrinsischen Fluktuationen mit abnehmendem Reaktorvolumen zu. Wir zeigen die Existenz eines kritischen Reaktorvolumens (oder äquivalent einer kritischen Molekülpopulation) unterhalb dessen die CMG eine andere Rangfolge der stationären Konzentrationenmittelwerte vorhersagt als die RRG. Wir präsentieren eine allgemeine Theorie welche diesen *fluktuationsinduzierten Inversionseffekt* erklärt und kritische Volumina in guter Übereinstimmung mit exakten SSA-Simulationen vorhersagen kann. Dann studieren wir wie sich die intrinsischen Fluktuationen auf die Relaxationskinetik mesoskopischer Reaktionsnetzwerke auswirken. Wir zeigen dass intrinsische und extrinsische Fluktuationen die Ableitungen der Zeitautokorrelationsfunktion der Molekülpopulation in entgegengesetzter Weise beeinflussen. Dies erlaubt es uns, die beiden Fluktuationsquellen zu unterscheiden. Zudem verändern die

intrinsischen Fluktuationen systematisch das Frequenzspektrum oszillierender mesoskopischer Reaktionssysteme.

Auch für räumlich heterogene Reaktions-Diffusions-Systeme verwenden wir die Idee der *partial propensities* um einen neuen Simulationsalgorithmus herzuleiten. Räumliche Heterogenität tritt auf wenn die Diffusion der Moleküle langsamer ist als die Reaktionen zwischen ihnen. In diesen Fällen ist die CMG ungültig. Der Reaktor wird dann gedanklich in homogene Teilvolumina unterteilt und Diffusion von Molekülen als Sprungreaktionen in benachbarte Teilvolumina modelliert, was zur gitterbasierten Reaktions-Diffusions-Mastergleichung (RDMG) führt. Der Rechenaufwand des vorgestellten Simulationsverfahrens ist höchstens logarithmisch in der Anzahl der Teilvolumina und höchstens linear in der Anzahl der chemischen Verbindungen.

Als mögliche Anwendung der vorgestellten Algorithmen und Resultate betrachten wir das Problem der Schätzung der unbekannt Parameter eines stochastischen Reaktionsnetzwerks aus einer einzigen, verrauschten Populationstrajektorie. Dies ist ein inverses Problem für das wir die Fingerabdrücke der Fluktuationseffekte als zusätzliche Regularisierung verwenden. Wir schlagen eine Methode vor welche *partial-propensity* SSA zur Simulation von Populationstrajektorien von der CMG mit einem adaptiven Monte Carlo Sampler — genannt “Gaussian Adaptation” — zum Absuchen des Parameterraums verbindet. Wir testen die neue Methode auf synthetischen Testfällen mit simulierten Populationstrajektorien.