

レプリカ交換分子動力学法による分子シミュレーション並列化 REMD Toolkit

伊藤 正勝^{†,††} 長嶋 雲兵^{†,††}

生体分子のシミュレーションを行う場合、正確な熱力学量を求めるために膨大な計算コストが必要となり、また、対象系に適合したシミュレーションを行うためには、様々な統計集団、モデル関数とサンプリング法の組み合わせについて、多様なプログラムを開発する必要がある。この問題に対し、我々は、レプリカ交換法によりシミュレーションのための計算量を圧縮し、さらに、並列化により計算時間を減らすためのツールキット (REMD toolkit) を開発した。また、対象となる系に合わせて、サンプリング方法、ポテンシャルエネルギー関数などを自由に変えることができるように、ツールキットをカスタマイズ可能なソフトウェアコンポーネントの集まりとして設計した。本稿では、REMD toolkit の概要を説明するとともに、モデルケースとして、分子力場 CHARMM⁵⁾ へとカスタマイズすることでオリゴペプチド (Ala)₁₀ のシミュレーションを行った結果についても述べる。この結果、レプリカ数の増加により総計算量は圧縮され、さらに並列化を行うと、CPU 数に反比例して計算時間が短くできることが観測された。

Parallelization of Molecular Simulations through Replica Exchange Molecular Dynamics

MASAKATSU ITO^{†,††} and UMPEI NAGASHIMA^{†,††}

We developed a toolkit to generate a replica exchange method program which is suitable to solve the multiple-minima problem that prevents the accurate estimation of thermodynamical quantities. The toolkit was designed as an object-oriented framework containing of a set of C++ abstract classes whose subclasses enable one to incorporate an arbitrary force field implementation, to select Monte Carlo / molecular dynamics algorithm interchangeably in the replica exchange scheme, and to parallelize the simulation program. The extensibility of the toolkit was demonstrated by generating a new variant of replica exchange method program which implements CHARMM⁵⁾ force field. It was shown that the replica exchange scheme not only reduces the total computational cost with the increase in the number of replicas but achieves almost linear-speedup with the number of CPUs.

1. はじめに

近年の分子シミュレーションと計算機環境の進歩は、酵素の触媒能、レセプターの特異的な分子認識といった、驚異的な分子機能の解析を可能にしつつある。生体分子シミュレーションを応用すれば、医療、製薬分野を高度化できるという期待も高まってきた。しかし、通常分子動力学 (MD) 法あるいはモンテカルロ (MC) 法では熱力学量の評価に大きな誤差が伴いがちであり、正確な値を得るまでに莫大な計算コストがか

かるという問題がある。また、あらゆる系に適用できる万能アルゴリズムが存在しない以上、対象系に適したモデルを組み合わせて、多様なシミュレーションプログラムを開発する必要がある。

これらの問題に対し、レプリカ交換法 (Replica Exchange Method (REM))⁸⁾ は計算量を圧縮でき、さらに、対象系に合わせてモデルを変更できるといった利点を持つであろうことが期待されている。実際、レプリカ交換法の枠組みの中では、統計集団、サンプリング手法、ポテンシャル関数といったそれぞれの物理的概念について複数の選択枝が存在し、例えば、サンプリング手法として MD 法を用いた場合は、レプリカ交換分子動力学法 (replica exchange molecular dynamics (REMD))⁹⁾ と呼ばれるシミュレーションが実現される。

しかし、理論的にはレプリカ交換法は高いカスタマイズ可能性を持っているものの、一からプログラムを

[†] 産業技術総合研究所 グリッド研究センター
Grid Technology Research Center, National Institute of
Advanced Industrial Science and Technology, AIST
^{††} 科学技術振興事業団、計算科学技術活用型特定研究開発推進事業
“Research and Development for Applying Advanced
Computational Science and Technology” of Japan Science
and Technology Corporation

コーディングしたり、既存のシミュレーションソフトを修正して、レプリカ交換法のプログラムとして利用するには大変な手間がかかる。しばしば、物理的モデルの一部を変更するためにソースコード全体を開発せざるを得なくなってしまう。問題は、物理概念に対応するコードがデータ構造を介して相互に依存しあっていることで、この依存性のために、並列化するためのコード変更も煩雑になりがちである。こうしたソフトウェア開発の問題に対しては、オブジェクト指向とコンポーネントベースの開発が適用されており、シミュレーションの分野でも、NAMD¹⁾、MMTK²⁾、ProteinDF³⁾といったソフトウェアが、オブジェクト指向型アプローチを採用することで、高い拡張性と並列化効率を実現している。

そこで、我々は、レプリカ交換法シミュレーションをコンポーネントの組み合わせとして生成するために、オブジェクト指向型フレームワーク、REMD toolkitを構築した。フレームワークを構成する抽象クラスから、拡張された物理概念を実装するサブクラスを派生させることで、コンポーネントはカスタマイズされる。ソースコード全体を書き換えるのではなく、コンポーネントの組み合わせを変えるだけで、新たな機能が実現されるため、プログラムを作り出すための作業は単純化されることになる。

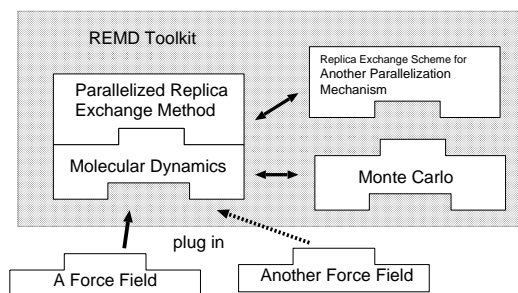


図 1 シミュレーションプログラムを生成する枠組みとしての REMD toolkit. 上部の大枠に含まれる図形は REMD toolkit が提供するコンポーネントを示す。ツールキット内には別々の機能を持つようにカスタマイズされたコンポーネントがあり、外部のコンポーネントと組み合わせられることで、シミュレーションプログラムとなる。

2. REMD Toolkit の設計

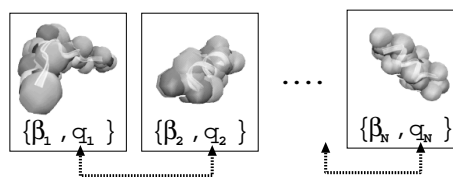
2.1 レプリカ交換法の概略

ツールキットの設計において鍵となる、統計集団、拡張統計集団、微視的モデルといった統計力学的概念について簡単に説明する。レプリカ交換法^{8),9)}については、拡張統計集団とともに説明する。

統計集団: 生体分子の機能は熱揺らぎによって駆動されるため、ある生理的プロセスの起こりやすさは、機能発現に必要な構造が現れる確率で決まる。この確

率をシミュレーションから求めるために、熱揺らぎを MC 法や MD 法によって模倣し、莫大な構造を発生させるのが、一般的であった。偏りがないように構造を発生させることができれば、得られた構造の連なりは、統計力学での統計集団に対応する。統計集団に含まれる構造全体にわたる平均をとれば、生理的プロセスが起こる確率を熱力学量と同じようにして求めることができる。

拡張統計集団: しかし、生体分子を通常の MC, MD 法でシミュレートした場合、準安定構造にトラップされ、発生した構造が偏ってしまうことが多く、偏りをなくそうとすれば莫大な計算時間が必要となる。そこで、以下で説明するレプリカ交換法のアルゴリズムを用いて、トラップからの脱出を速くする。まず、高温から低温まで、様々な温度 β_1, \dots, β_n の統計集団を並行に発生させる。あるシミュレーションステップでのスナップショットを取り出すと、以下のように複数の分子レプリカが別々の温度 β_i と構造 q_i を持っている。



準安定構造へのトラップを避けるために、所定ステップ数の MC 法や MD 法の適用をはさんで、レプリカ間で構造を交換する。これにより、低温領域で発生した構造の集団からも偏りが除かれ、複数の統計集団が得られる。このような温度の異なった統計集団の集まりは、拡張統計集団と呼ばれる。MC 法や MD 法ではひとつの温度での熱力学量しか求めることができないのに対して、レプリカ交換法では拡張統計集団に含まれる温度に加えて、任意の温度での熱力学量が得られる。¹⁰⁾

微視的モデル: 熱揺らぎをシミュレートするために使われるのが微視的モデルである。原子座標、化学結合といった微視的状态から分子のポテンシャルエネルギーが計算される。MD 法ではさらに原子に作用する力場も必要である。モデルエネルギーの分布が最終的に熱分布に一致するように、シミュレーションでは構造を変化、交換している。

2.2 プログラムを生成するためのソフトウェアフレームワーク

統計力学の枠組みは、微視的モデルの詳細に依存することなく、一般的に適用することができるため、レプリカ交換法と組み合わせ可能な微視的モデルは、対象系に応じて、スコアリング関数、AMBER⁴⁾、CHARMM⁵⁾といった分子力場、分子軌道法など多岐に渡る。そこで、微視的モデルの異なった、様々なシミュレーションプログラムの生成を可能とするために、REMD toolkit

を統計力学的枠組みを提供するためのオブジェクト指向型フレームワークとして設計した。

一般的なフレームワーク*と同様、REMD toolkit そのものは実行可能プログラムではない。ある特定のモデルに対応したアプリケーションプログラムを生成するためには、フレームワークを構成する C++ 抽象クラスから、そのモデル固有のサブクラスを派生させる必要がある。ツールキットが含むのは、レプリカ交換法のプログラムの間で共有することの可能な、統計力学的概念のオブジェクトモデル、レプリカ交換法、MC 法、MD 法のための制御ロジックなどを表現するコードである。これらをフレームワークとして共有することで、シミュレーションの新しいバリエーションを作り出す際の煩雑さを減らすことができる。開発者が新たな微視的モデルを開発する場合には、モデルに関係する物理化学に集中できるように、微視的モデル以外のコードは REMD toolkit が提供する。

フレームワークはサブルーチンライブラリに比べ、レプリカ交換法のコードを再利用するのに適している。サブルーチンライブラリを用いる場合であれば、再利用されるコードは呼び出される側であるので、呼び出す側のレプリカ交換法がもつメインループをいくらかは作成せざるをえない。これに対して、フレームワークでは、再利用されるのは呼び出す側のメインループであるので、微視的モデルを呼び出しているレプリカ交換法のコードが自然に再利用されることになる。

2.3 交換可能なコンポーネント

REMD toolkit の適用可能性や拡張性を高めるために、ツールキット内部の相互依存性をなるべく減らすように設計した。まず、微視的モデルの内部的な実装やデータ構造に対して、統計集団や、拡張統計集団が依存するのを避けるために、外部から微視的モデルを実装するサブクラスへアクセスすることを禁止し、抽象クラスのみアクセスするようにした。これは、特定のモデルの実装に依存してしまうことで、取り込むことのできる微視的モデルが限られてしまう事態を避けるためである。しかも、取り込むべきモデルの大半は、我々のツールキットとは無関係にコーディングされた既存のシミュレーションパッケージの一部であると予想されるため、データ構造依存性を避けるのは重要である。さらに、拡張統計集団、統計集団へのアクセスについても、抽象クラスを介したものの以外は禁止した。

拡張統計集団、統計集団、微視的モデルが互いに抽象クラスを介してアクセスし合うようになったということは、これらが 3 つのソフトウェアコンポーネント

に分割されたということでもある。コンポーネントのインターフェースは抽象クラスによって宣言され、そのサブクラス内の実装には依存しない。それぞれのコンポーネントは、シミュレートする分子と、プログラムを走らせる計算機環境に応じて、インスタンス化するサブクラスを変えることで、以下のようなカスタマイズ可能性を持つ。

拡張統計集団: MPI による並列化メカニズムや、Grid のような大規模かつヘテロジニアスな分散環境のための並列化メカニズムを提供する。また、新しいシミュレーション方法の開発、デバッグを行うための逐次版も提供する。

統計集団: 構造揺らぎが従うべき熱分布として、一般には Boltzmann-Gibbs 統計を用いるが、特にシミュレーションが難しい系では Tsallis 統計を代りに用いる。また、構造を発生させるアルゴリズムとしては、MC/MD 法を切り替え可能である。

微視的モデル: 計算コストと精度はトレードオフの関係にあり、シミュレーションの目的に応じて使い分けられる。

ツールキットが提供していない機能を追加するには、対応する抽象クラスをもとに新たなサブクラスを書き加える必要があるが、拡張統計集団、統計集団をカスタマイズするためのサブクラス群は既に用意されている。

3. REMD Toolkit の実装

3.1 拡張統計集団コンポーネント – 並列化メカニズムの提供

前のセクションでの要請を満たすように、クラス階層を構築し、オブジェクトを関連づけた。拡張統計集団コンポーネントの UML クラス図を図 2 に示す。

これらのオブジェクトを用い、以下の 2 ステップを繰り返すことで、レプリカ交換法シミュレーションは実現される。

- (1) *AbstEnsemble* のサブクラスのインスタンスは平行かつ独立に、MC あるいは MD 計算を所定のステップだけ行い、得られたエネルギーを *ExtendedEnsemble* オブジェクトに送る。
- (2) *ExtendedEnsemble* はエネルギーを集め、熱分布を壊さないような確率で、分子レプリカの温度を交換し、新しい温度を統計集団オブジェクトに送り返す。

AbstEnsemble は統計集団の抽象クラスであり、そのサブクラスが MC あるいは MD 法を実装する。熱力学量を計算するのは *StatManager* であるが、そのためにはすべての統計集団の温度とエネルギーが必要である。そこで、統計集団オブジェクトと *ExtendedEnsemble* オブジェクトの間で送受されるすべてのメッセージは、*StatManager* オブジェクトを介して転

* 本稿では、「フレームワーク」を、E.Gamma らの「デザインパターン」⁶⁾における記述に従って、特定の分野でのアプリケーション生成を支援し、アーキテクチャなどの設計をあらかじめ定義するソフトウェア、の意味で用いる。フレームワークでは設計の再利用が協調される。

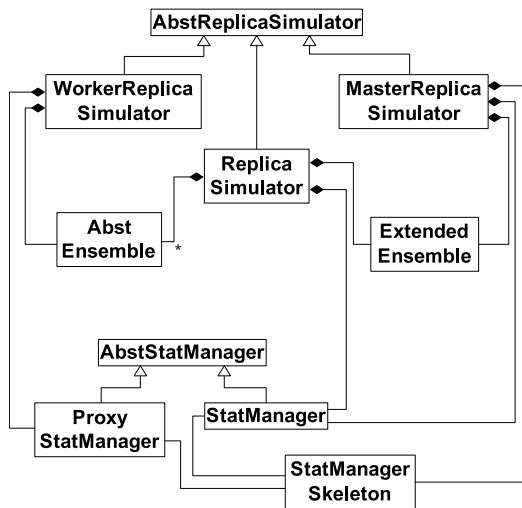


図 2 UML 記法に基づく、拡張統計集団のクラス図。矢印は継承関係、終端が菱形の実線は集約関係、実線は関連を示す。集約関係の終端にある*は複数のインスタンスが存在することを意味する。インスタンスの多重度が 1 である場合は省略。

送される。レプリカ交換法は微視的モデルにかかる計算コストに比べて、レプリカ間の通信はデータ量、頻度ともに小さく、並列化向きのシミュレーション方法である。さらに、我々の実装では通信量を最小化するために、レプリカ間で座標を交換させるのではなく、温度を交換している。

シミュレーションの並列化はマスターワーカー方式によってなされ、*ExtendedEnsemble* はマスター側、統計集団オブジェクトはひとつづつワーカーに分散される。このコンポーネントでは、並列/非並列の切り替え、あるいは、並列化ミドルウェアの切り替えを容易にするために、プロキシとスケルトンオブジェクト^{6),7)}を使っている。ワーカーマシンから各々の統計集団オブジェクトは *StatManager* のプロキシオブジェクトにメッセージを送信する。プロキシオブジェクトは、*StatManager* とインターフェースを共有しているので、統計集団オブジェクトからは、リモートオブジェクトである *StatManager* と同じに見える。*ExtendedEnsemble* オブジェクトが置かれているマスターマシンには、スケルトンオブジェクトがあり、プロキシからのメッセージを本来の宛先である *StatManager* に転送する。プロキシ、スケルトンの内部には、並列化ミドルウェアとして用いている MPI に特有のコードは、カプセル化され隠蔽されており、実際のメッセージ転送を行っている。この抽象化メカニズムにより、並列/非並列のどちらのプログラムでも、*ExtendedEnsemble* と統計集団オブジェクトは *StatManager* と同じ型のインスタンスと通信すれば良い。

3.2 統計集団コンポーネント - 構造発生アルゴリズムの切り替え

AbstEnsemble のサブクラスは統計集団コンポーネ

ントで定義されている (図 3)。 *StepEnsemble*、 *DynamicalEnsemble* クラスは、それぞれに、MC、MD 法を実装している。どちらかのサブクラスを選んでインスタンス化することで、このコンポーネントはカスタマイズされる。 *StepEnsemble* では、通常のレプリカ交換法のプログラムが、 *DynamicalEnsemble* では、レプリカ交換分子動力学法のプログラムが生成される。(Boltzmann-Gibbs, Tsallis 統計に関するサブクラスを選ぶことでもカスタマイズされる。) *AbstEnsemble* で宣言されているインターフェースは、拡張統計集団コンポーネントと統計集団コンポーネントをつなぎ合わせるソケットとして機能しており、新たな統計集団クラスを追加することも容易である。

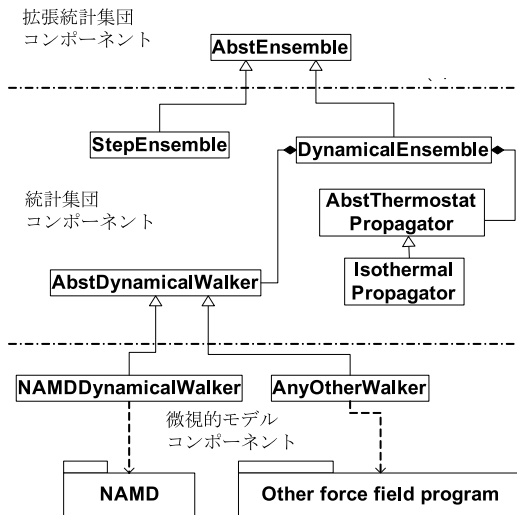


図 3 3つのコンポーネントの関係を示す UML クラス図。拡張統計集団コンポーネント (図 2) と微視的モデルコンポーネントについては、統計集団コンポーネントに関連するクラスだけを示す。 *StepEnsemble* 以外のモンテカルロ関連クラスは省略。タブのついたフォルダはソフトウェアパッケージを示す。クラスとソフトウェアパッケージの間を結ぶ破線は依存関係を示す。

統計集団クラスは、オブジェクトコンポジションを使って2つのクラスを部品として定義される。2つのクラスは抽象クラスであるため、統計集団オブジェクトは、任意のサブクラスのインスタンスを部品として持つことができる。 *AbstThermostatPropagator* のインターフェースは様々な温度一定の MD 法を使うために共通のものであり、そのうちのひとつ、拘束型の定温分子動力学法¹¹⁾が *IsothermalPropagator* に実装されている。

3.3 微視的モデルコンポーネント

統計集団クラスの他の部品クラスと同様、 *AbstDynamicalWalker* のインターフェースは様々な微視的モデルを使うために共通化されたものであり、実際の実装は微視的モデルコンポーネントで定義される (図

3). このコンポーネントは、微視的モデルのパラメータを読み込み、ポテンシャルエネルギーを計算し、力場ベクトルを計算する。ここでは、特にソフトウェアフレームワークとしての側面が利用され、別々の微視的モデルに対して *AbstDynamicalWalker* のサブクラスを実装することで、様々なシミュレーションプログラムが生成される。

実装されるべき、*AbstDynamicalWalker* クラスのインターフェースを以下に示す。

```
class AbstDynamicalWalker {
public:
  AbstDynamicalWalker();
  virtual ~AbstDynamicalWalker() {}

  // 初期化
  virtual void init() {}
  // ポテンシャルエネルギーを返す
  virtual double map();
  // 新たな分子構造を発生
  virtual
  void walk(AbstThermostatPropagator& prop);

  // その他のメソッドとインスタンス変数は省略。
};
```

AbstDynamicalWalker のサブクラスには、新たな微視的モデルに基づいたコードを書き込まねばならない。まず、分子構造を表現する変数はインスタンス変数とする。エネルギーを計算するコードは、*map()* メソッドに埋め込み、力場ベクトルは *walk()* メソッドの中で計算し、定温 MD を行うオブジェクトである *prop* に渡す。^{*}

4. シミュレーションプログラムの生成と実行

4.1 NAMD との連携

REMD toolkit の拡張性を検証するために、微視的モデルとして、広く用いられている CHARMM 力場⁵⁾ を取り込み、新たなシミュレーションプログラムを生成した。力場の実装は、NAMD 分子動力学パッケージ¹⁾ で提供される C++ クラスを利用した。REMD toolkit の並列化性能を評価するため、NAMD の逐次版である Mindy のコードを用いた。

NAMD オブジェクトのインターフェースは REMD toolkit のインターフェースとは異なっているため、*AbstDynamicalWalker* から *NAMDDynamicalWalker* クラスを派生させ、そのインスタンス変数として NAMD オブジェクトを生成し、*init()*、*map()*、*walk()*

^{*} 実際には、分子構造を表現するために標準的方法を提供する補助クラスが REMD toolkit の中にあらかじめ用意されているので、オーバーライドするメソッドのすべてをコーディングする必要はない。

メソッドは NAMD オブジェクトを使って実装した。ポテンシャルエネルギーや力場ベクトルを求めるための、複雑な処理はすべて NAMD に委譲し、残りの単純な処理コードを書き加えるだけで、*NAMDDynamicalWalker* クラスを生成することができた。

4.2 実行性能

NAMD¹⁾ と連携されたプログラムを用いて、オリゴペプチド (Ala)₁₀ の REMD シミュレーションを行った。力場パラメーターは CHARMM19 を使い、32 個のレプリカ、温度は $T_L = 174.12$ K から $T_H = 800$ K まで指数関数的に変化させた。

$$T_i = T_L \times \left(\frac{T_H}{T_L}\right)^{\frac{i}{N-1}}, i = 0, \dots, 31 \quad (1)$$

あるレプリカから得られた構造のスナップショットを図 4 に示す。どのレプリカも他のレプリカと絶えず温度を交換しているため、広い範囲のエネルギー領域で似通ったランダムウォークを示す。ペプチドの二次構造が α ヘリクスからはじまって、一旦、解けてから、再び、 α ヘリクスに戻るというように、効率的な構造サンプリングがされていることを示唆している。

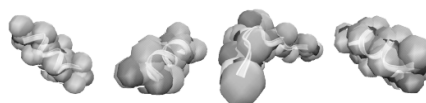


図 4 REMD シミュレーションでサンプルされた構造。1.25 × 10⁶、3.75 × 10⁶、6.25 × 10⁶、8.75 × 10⁶ ステップで得られたスナップショット。

同じペプチド分子について、レプリカ数を変えて、REMD シミュレーションを行い、比熱の誤差が 0.01kcal/mol·K 以下になるまでの計算量を比較した。比熱は 250K から 800K まで、マルチプルヒストグラム法¹⁰⁾ によって求め、レプリカ数 32 のシミュレーションとの RMSD (root mean square deviation) を誤差と見なした。

レプリカ数	シミュレーション全体の所要ステップ数
6	52.4 × 10 ⁶
8	17.0 × 10 ⁶
11	2.7 × 10 ⁶
16	3.6 × 10 ⁶
23	2.4 × 10 ⁶

所要計算量はレプリカ数の増大とともに、初めは急激に減少している。つまり、並列化をしなくとも、レプリカ数を単純に増やすだけで、計算量を圧縮することがある程度可能である。やがて、レプリカ数が 8 を超えると、同じオーダーに落ち着く傾向が認められ、並列化をすることで更なる計算時間の短縮が期待できる。

並列化性能は 8 つのレプリカからなるシミュレーショ

ンを、4ノードのPC Linux クラスタ(ノード毎に dual Pentium III 1400MHz, メモリ 2.3GB) で実行することで評価した。並列化されたシミュレーションのサンプリング速度はCPU数に対してほぼ線形に増加し、8CPUで非並列版の0.94×8倍の加速が得られた。更に、CPU数を増やし、Grid環境で性能評価を行った結果は、続く発表(佐藤, 伊藤, 中田, 松岡, “レプリカ交換分子動力学シミュレーター REMD toolkit のGrid上での実行”) で報告される予定である。

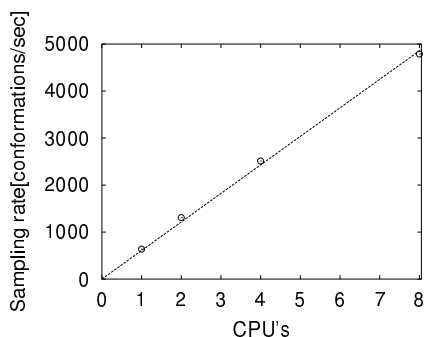


図5 CPU数の関数としてのサンプリング速度。白丸は測定結果、破線は原点を通ると仮定した上で測定点にフィットした(勾配 $607.2[\text{conformations}/\text{sec} \cdot \text{CPU}]$)。

5. まとめと今後の課題

通常のMC, MDシミュレーションでは誤差を抑えることの困難な熱力学量を評価するために、レプリカ交換分子動力学法を実装したREMD toolkitを開発した。レプリカ交換法のカスタマイズ可能性と、分子モデリングとの組み合わせによる利点を最大限に引き出すために、我々のツールキットをオブジェクト指向型フレームワークとして設計し、独立性の高いコンポーネントの集まりとして実装した。

ツールキットの拡張性を実証するために、NAMDM分子動力学法パッケージ¹⁾とツールキットを連携させ、CHARMM力場に対応したシミュレーションプログラムを生成させた。実行性能を検証するために、比熱誤差とレプリカ数の関係、CPU数の増加に伴う構造サンプリングのスピードアップを求めた。その結果、レプリカ数の増大とともに、総計算コストは減少し、さらに並列化を行うと、CPU数に対してほぼ線形にサンプリング速度が向上した。

現在、応用範囲を広げるために、レセプタータンパク・阻害材の会合過程をシミュレートすることを目指している。また、このような大規模な構造サンプリングを加速するための、統計集団に関する機能拡張、拡張統計集団コンポーネントのヘテロ環境対応についても進めている。

参考文献

- 1) Kale, L., Skeel, R., Bhandarkar, M., Brunner, R., Grusoy, A., Karawets, N., Phillips, J., Shinzaki, A., Varadarajan, K., Schulten, K.: NAMD2: Greater scalability for parallel molecular dynamics, *J. Comp. Phys.*, Vol. 151, pp. 283–312 (1999).
- 2) Hinsen, K.: The molecular modeling toolkit: A new approach to molecular simulations, *J. Comp. Chem.*, Vol. 21, pp. 79–85 (2000).
- 3) Sato, F.; Yoshihiro, T.; Era, M.; Kashiwagi, H.: Calculation of all-electron wavefunction of hemoprotein cytochrome c by density functional theory, *Chem. Phys. Lett.*, Vol. 341, pp. 645–651 (2001);
- 4) Weiner, P.K., Kollman, P. A.: AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement. A General Program for Modeling Molecules and Their Interactions, *J. Comp. Chem.*, Vol. 2, pp. 287–303 (1981)
- 5) Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., Olafson, B. D., States, D. J.: CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. , *J. Comp. Chem.* Vol. 4, pp. 187–217 (1983).
- 6) E. Gamma, R. Helm, R. Johnson, J. Vlissides: 本位田真一, 吉田和樹 (監訳): オブジェクト指向における再利用のためのデザインパターン, ソフトバンク (株) (1997).
- 7) D. Lea: Concurrent Programming in Java, Second Edition, Addison-Wesley Pearson Education (2000).
- 8) Hukushima, K., Nemoto, K.: Exchange Monte Carlo Method and Application to Spin Glass Simulations, *J. Phys. Soc. Jpn.*, Vol. 65, pp. 1604–1608 (1996);
- 9) Sugita, Y., Okamoto, Y.: Replica-exchange molecular dynamics method for protein folding, *Chem. Phys. Lett.*, Vol. 314, 141–151 (1999)
- 10) Kumar, S., Bouzida, D., Swendsen, R. H., Kollman, P. A., Rosenberg, J. M.: The Weighted Histogram Analysis Method for Free-Energy Calculation on Biomolecules. I. The Method, *J. Comp. Chem.*, Vol. 13, pp. 1011–1021 (1992).
- 11) Zhang, F.: Operator-splitting integrators for constant-temperature molecular dynamics, *J. Chem. Phys.*, Vol. 106, pp. 6102–6106 (1997)