

Studi Perbandingan Metode *Fragment Molecular Orbital* (FMO) dengan Mekanika Kuantum Konvensional Serta Pengaruh Solvasi Air Implisit dan Eksplisit Pada Sistem yang Tersusun dari Natrium, Emas, dan Sitrat

Regaputra Satria Janitra^{1,*}, Rukiah Rukiah², Muhammad Yusuf^{2,3}

¹Program Studi Magister Bioteknologi, Fakultas Sekolah Pascasarjana, Universitas Padjadjaran, Jl. Dipatiukur 35, Bandung, 40132, Jawa Barat, Indonesia.

²Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang km 21, Jatinangor, 45363, Jawa Barat, Indonesia.

³Pusat Riset Bioteknologi Molekuler dan Bioinformatika, Universitas Padjadjaran, Jl. Singaperbangsa 2, Bandung, 40132, Jawa Barat, Indonesia.

*Penulis korespondensi: regaputra15001@mail.unpad.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.24198/cna.v11.n1.45949>

Abstrak: Mempelajari interaksi biomolekul-partikel nano emas (AuNP) penting dilakukan untuk mengeksplorasi potensi pemanfaatan AuNP pada bidang diagnostik dan terapeutik. Interaksi biomolekul-AuNP melibatkan interaksi elektrostatik dan transfer muatan dari gugus fungsi nukleofil ke AuNP, maka mempelajari interaksi biomolekul-AuNP dibutuhkan metode mekanika kuantum. *Fragment molecular orbital* (FMO) merupakan pendekatan mekanika kuantum dengan waktu perhitungan lebih cepat daripada mekanika kuantum konvensional, khususnya untuk sistem yang tersusun dari banyak atom. Interaksi biomolekul-AuNP dapat dipelajari melalui *pair interaction energy decomposition analysis* (PIEDA) yang diperoleh dari perhitungan FMO. Penelitian ini bertujuan untuk melihat kesesuaian antara hasil perhitungan FMO dengan mekanika kuantum konvensional pada sistem yang tersusun dari Na⁺, Au, sitrat³⁻, dan H₂O; serta mempelajari efek solvasi air implisit dan eksplisit terhadap perhitungan FMO. Senyawa model yang digunakan adalah kompleks [Na(H₂O)₄]⁺, [Na(H₂O)₆]⁺, [Na(H₂O)₆]⁺, [Na(sitrat)₂]⁵⁻, [Au(H₂O)₂], dan [Au(sitrat)]³⁻. Walaupun FMO memprediksi energi total (E_{total}) [Na(H₂O)₄]⁺, [Na(H₂O)₆]⁺, [Na(H₂O)₆]⁺, dan [Na(sitrat)₂]⁵⁻ jauh lebih rendah daripada metode konvensional, namun prediksi ΔE reaksi dengan E_{total} tersebut bersesuaian dengan metode konvensional. FMO juga memprediksi muatan parsial bersesuaian dengan metode konvensional. Perhitungan dalam air implisit meredam pengaruh E^{ES} yang berlebihan akibat tidak memperhitungkan interaksi elektrostatik fragmen zat terlarut dengan pelarut, khususnya pada interaksi antara fragmen yang bermuatan positif dan negatif. Solvasi dalam air implisit juga dapat menyebabkan perbedaan E^{EX} dan $E^{(CT+mix)}$ yang drastis dibandingkan keadaan vakum sehingga memiliki perbedaan pola dekomposisi. Perhitungan dalam air eksplisit menyebabkan muatan fragmen zat terlarut tidak bulat seperti muatan formalnya akibat transfer muatan antara air dan fragmen zat terlarut. Perhitungan dalam pelarut eksplisit lebih realistis untuk mempelajari interaksi biomolekul-AuNP karena secara eksplisit mengikutsertakan efek pelarut terhadap distribusi muatan.

Kata kunci: *Fragment molecular orbital* (FMO), *pair interaction energy decomposition analysis* (PIEDA), distribusi muatan, pelarut implisit, pelarut eksplisit, partikel nano emas (AuNP)

Abstract: Studying biomolecule-gold nanoparticle (AuNP) interactions is an important aspect in order to explore potential applications of AuNP in diagnostic and therapeutic fields. Biomolecule-AuNP interactions involve electrostatic interactions and charge transfer from nucleophilic functional groups to AuNP, thereby investigating biomolecule-AuNP interactions requires quantum mechanics (QM). *Fragment molecular orbital* (FMO) is QM approach with faster computation time than conventional QM, especially for systems composed of many atoms. Biomolecule-AuNP interaction can be investigated through *pair interaction energy decomposition analysis* (PIEDA) obtained from FMO calculations. The purpose of this study to investigate the agreement between FMO calculations and conventional QM in systems consist of Na⁺, Au, citrate³⁻, and H₂O; and to investigate effect of implicit and explicit water solvation on FMO calculations. Model compounds used are [Na(H₂O)₄]⁺, [Na(H₂O)₆]⁺, [Na(H₂O)₆]⁺, [Na(citrate)₂]⁵⁻, [Au(H₂O)₂], and [Au(citrate)]³⁻. Although FMO underestimate total energy (E_{total}) of [Na(H₂O)₄]⁺, [Na(H₂O)₆]⁺, [Na(H₂O)₆]⁺, and [Na(citrate)₂]⁵⁻, prediction of ΔE reaction with that E_{total} in agreement with conventional QM. FMO also predicts partial charges in agreement with conventional QM. Calculations in implicit water reduce the excessive E^{ES} interaction due to not

taking into account the electrostatic interactions of solute fragments with solvent, especially in interactions between positively and negatively charged fragments. Solvation in implicit water can also cause substantial differences in E^{EX} and $E^{(CT+mix)}$ compared to a vacuum state, thereby it has different decomposition pattern. Calculations in explicit water cause charge of solute fragments not interger like its formal charge due to charge transfer between water and solute fragments. Explicit solvent calculations more realistic for studying biomolecule-AuNP interactions because explicitly include solvent effect on charge distribution.

Keywords: Fragment molecular orbital (FMO), pair interaction energy decomposition analysis (PIEDA), charge distribution, implicit solvent, explicit solvent, gold nanoparticles (AuNP)

PENDAHULUAN

Partikel nano emas (AuNP) memiliki banyak aplikasi, antara lain pada biosensor (Parolo *et al.* 2013; Ruiz *et al.* 2019), material tempat imobilisasi enzim (Gherardi *et al.* 2019; Liu *et al.* 2015), serta pada sistem pengantar obat (Sulaiman *et al.* 2020). Oleh sebab itu studi sintesis untuk memproduksi AuNP yang memenuhi kriteria untuk digunakan pada bidang tersebut terus dilakukan. Metode Turkevich (Turkevich *et al.* 1951) umum digunakan pada sintesis AuNP karena relatif simpel dan murah. Selain itu ukuran dan morfologi AuNP dapat dikontrol sehingga dapat diperoleh AuNP dengan kriteria tertentu sesuai kebutuhan. Pada metode Turkevich HAuCl_4 direduksi dengan natrium sitrat menjadi AuCl. Hasil oksidasi sitrat yaitu dicarboxy acetone berperan dalam “pengelompokan” AuCl sehingga dapat tereduksi menjadi Au^0 melalui reaksi disproporsionasi. Sitrat yang tidak teroksidasi menyelimuti permukaan AuNP, berperan dalam mencegah agregasi AuNP (Tran *et al.* 2016).

Karakterisasi permukaan AuNP dengan X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS) menunjukkan bahwa terdapat Na^+ dan sitrat yang teradsorpsi (Al-Johani *et al.* 2017; Spampinato *et al.* 2016). Terdapat indikasi bahwa Na^+ dan sitrat berperan menjembatani adsorpsi fisik biomolekul pada AuNP (Ruiz *et al.* 2019; Zhang *et al.* 2014). Adsorpsi fisik biomolekul pada AuNP seharusnya juga mempertimbangkan keberadaan Na^+ , sitrat, dan dicarboksi aseton, khususnya bila AuNP disintesis dengan metode Turkevich atau bila natrium sitrat digunakan sebagai *capping agent*. Interaksi biomolekul-AuNP juga terindikasi melibatkan transfer muatan dari gugus fungsi nukleofil ($-\text{NH}_2$) ke permukaan AuNP (Acres *et al.* 2014), oleh sebab itu untuk mempelajari interaksi biomolekul-AuNP dibutuhkan metode kimia komputasi kuantum yang mampu memodelkan transfer muatan secara eksplisit.

Fragment molecular orbital (FMO) (Kitaura *et al.* 1999) merupakan pendekatan mekanika kuantum. Perhitungan dengan FMO jauh lebih cepat daripada mekanika kuantum konvensional khususnya untuk sistem yang tersusun dari banyak atom seperti makromolekul dan sistem larutan. Pada FMO, sistem yang besar dapat dipartisi menjadi beberapa bagian kecil yang disebut fragmen, yang pada setiap fragmen dan pasangan fragmen dilakukan perhitungan *self-consistent field* (SCF) secara

terpisah. Energi sistem merupakan jumlah dari energi setiap fragmen dan energi interaksi antar fragmen. Sebagai contoh pada sistem protein yang terdiri dari monomer asam amino yang masing-masing monomer tersebut dapat diperlakukan sebagai satu fragmen. Sedangkan pada sistem larutan setiap molekul pelarut dan zat terlarut dapat diperlakukan sebagai satu fragmen. Energi interaksi antar fragmen dapat dihitung melalui *pair interaction energy decomposition analysis* (PIEDA) (Alexeev *et al.* 2012; Heifetz *et al.* 2020a; Kitaura *et al.* 1999).

FMO sudah digunakan untuk mempelajari interaksi protein-ligan (Heifetz *et al.* 2020a) dan bahkan interaksi protein-protein (Akisawa *et al.* 2021; Heifetz *et al.* 2020b; Heifetz & Townsend-Nicholson 2020). Biomolekul dapat membentuk ikatan hidrogen dengan air melalui gugus fungsi polar, yang interaksi tersebut melibatkan transfer muatan. Oleh sebab itu keberadaan air dapat mengubah potensial elektrostatik permukaan biomolekul sehingga mempengaruhi kestabilan sistem kompleks biomolekul, contohnya kompleks protein-ligan, protein-DNA, serta protein-protein. Perhitungan FMO dalam pelarut eksplisit mampu memperhitungkan secara eksplisit transfer muatan yang terjadi antara pelarut dan zat terlarut (Okiyama *et al.* 2020). Interaksi biomolekul-AuNP juga dapat dipengaruhi oleh keberadaan pelarut, maka FMO cocok untuk mempelajari interaksi tersebut. FMO juga dapat diterapkan pada sistem ligan-logam antara lain pada logam Na^+ (Fujita *et al.* 2009); Mg^{2+} (Fujii *et al.* 2022); Cu^+ dan Cu^{2+} (Su & Li 2009); serta Pt^{2+} dan Hg^{2+} (Ishikawa *et al.* 2006). Maka seharusnya FMO juga dapat diterapkan dalam mempelajari interaksi ligan dengan Au termasuk interaksi biomolekul-AuNP. Namun sebelum melakukan perhitungan FMO pada sistem yang ingin diteliti, disarankan terlebih dahulu melakukan serangkaian tes perhitungan menggunakan senyawa model yang dapat merepresentasikan apa yang akan dihitung (Fujita *et al.* 2009). Penelitian ini bertujuan untuk melihat kesesuaian antara hasil perhitungan FMO dengan mekanika kuantum konvensional pada sistem yang tersusun dari Na^+ , Au, sitrat³⁻, dan H_2O ; serta mempelajari efek solvasi air implisit dan eksplisit terhadap perhitungan FMO.

BAHAN DAN METODE

Optimasi Struktur

Struktur $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*}$, $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+$, $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$, $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$, $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$, H_2O , dan sitrat^{3-} dioptimasi dan dihitung frekuensi menggunakan Gaussian 09 Revision D.01 (Frisch *et al.* 2013) pada level teori M06HF (Zhao & Truhlar 2006a; Zhao & Truhlar 2006b) dengan basis set 6-31+G(d) (Clark *et al.* 1983; Ditchfield *et al.* 1971; Francl *et al.* 1982; Gordon *et al.* 1982; Hariharan & Pople 1973; Hehre *et al.* 1972; Spitznagel *et al.* 1987). Khusus untuk atom Au menggunakan basis set CRENBS (Ross *et al.* 1990) yang diambil dari basis set exchange (Feller 1996; Pritchard *et al.* 2019; Schuchardt *et al.* 2007). Na^+ pada $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*}$ berkoordinasi dengan empat H_2O , dua H_2O sisanya masing-masing membentuk ikatan hidrogen dengan dua H_2O yang berkoordinasi dengan Na^+ . Sedangkan Na^+ pada $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+$ berkoordinasi dengan enam H_2O (Gambar 1).

Perhitungan FMO

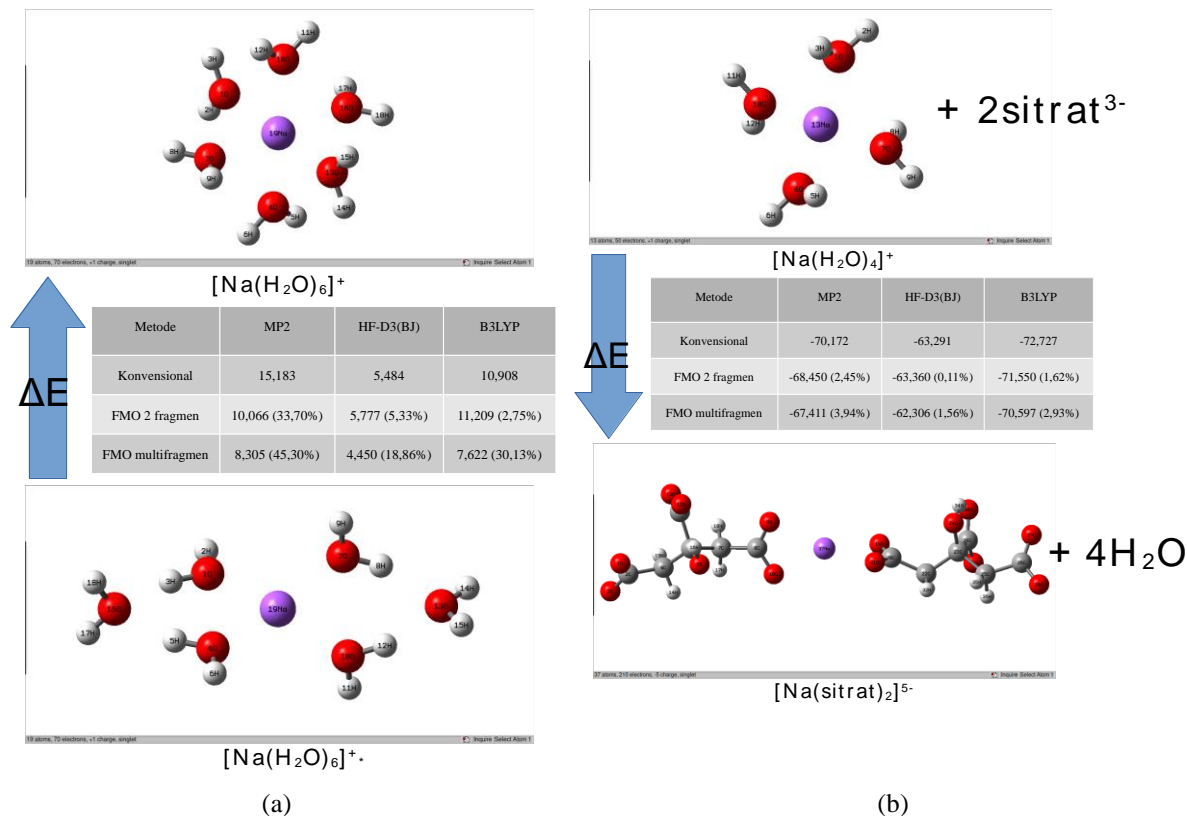
Struktur hasil optimasi digunakan diperhitungan FMO menggunakan Gamess US VERSION 30 SEP 2020 (R2) (Barca *et al.* 2020), pada level teori MP2 (Møller & Plesset 1934), HF (McWeeny & Diercksen 1968; Pople & Nesbet 1954; Roothaan 1951) dengan koreksi dispersi D3(BJ) (Grimme *et al.* 2010, Grimme *et al.* 2011) [HF-D3(BJ)], dan B3LYP

(Becke 1993; Lee *et al.* 1988; Miehlich *et al.* 1989) dengan basis set 6-31G(d) untuk atom H, C, O; CRENBL (Pacios & Christiansen 1985) untuk atom Na; serta CRENBS untuk atom Au. Seluruh basis set yang digunakan diambil dari basis set exchange. Digunakan dua skema fragmentasi FMO. Skema pertama adalah dua fragmen yang terdiri dari ligan (H_2O dan sitrat^{3-}) sebagai fragmen I dan logam (Na^+ dan Au) sebagai fragmen II; skema kedua adalah multifragmen dengan masing-masing molekul ligan dan logam menjadi fragmen tersendiri. Sebagai pembandingan, perhitungan energi dengan metode konvensional juga dilakukan pada program, level teori, dan basis set yang sama dengan perhitungan FMO. Seluruh perhitungan FMO menggunakan metode two-body FMO (FMO2).

Energi interaksi antar fragmen (E_{IJ}^{int}) dapat dihitung melalui PIEDA (persamaan (1))

$$\Delta E_{IJ}^{\text{int}} = \Delta E_{IJ}^{\text{ES}} + \Delta E_{IJ}^{\text{EX}} + \Delta E_{IJ}^{\text{CT+mix}} + \Delta E_{IJ}^{\text{DI}} + \Delta E_{IJ}^{\text{SOLV}} \quad \dots (1)$$

dengan E_{IJ}^{ES} adalah energi interaksi elektrostatis, E_{IJ}^{EX} adalah energi tolakan *exchange*, $\Delta E_{IJ}^{\text{CT+mix}}$ adalah energi transfer muatan, $\Delta E_{IJ}^{\text{DI}}$ adalah energi interaksi dispersi, dan $\Delta E_{IJ}^{\text{SOLV}}$ adalah energi pengaruh *solvent screening*. Energi dari pengaruh



Gambar 1. Nilai ΔE (kcal/mol) dari (a) $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*} \rightleftharpoons [\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+$ dan (b) $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+ + 2\text{sitrat}^{3-} \rightleftharpoons [\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-} + 4\text{H}_2\text{O}$. Angka dalam kurung adalah galat relatif FMO terhadap metode konvensional.

solvent screening akan muncul bila perhitungan dilakukan dalam pelarut implisit dengan model pelarut PCM (Alexeev *et al.* 2012). Tanda Δ menunjukkan efek diferensial (Fedorov 2020), maka untuk memudahkan penulisan tanda tersebut dihilangkan.

Perhitungan FMO dalam Pelarut Air Eksplisit

Perhitungan FMO menggunakan metode yang sama seperti tanpa pelarut eksplisit, namun struktur input berasal dari hasil simulasi dinamika molekul. Beberapa studi juga menggunakan struktur hasil dinamika molekul-mekanika molekul sebagai input perhitungan FMO (Akisawa *et al.* 2021; Fujita *et al.* 2009; Okiyama *et al.* 2020). Masing-masing molekul H_2O , sitrat^{3-} , dan logam menjadi fragmen tersendiri. Sistem simulasi berbentuk kubus dengan panjang sisi 24 Å disiapkan menggunakan Packmol (Martínez *et al.* 2009). $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ disolvasi secara terpisah dalam 880 H_2O . Na^+ digunakan untuk menetralkan muatan sistem. Untuk menghilangkan interaksi tolak menolak antar penyusun sistem, dilakukan minimisasi sebanyak 2×5000 siklus, kemudian dilanjutkan dengan minimisasi hingga kriteria konvergensi gradien energi terpenuhi, yaitu ketika root-mean-square dari elemen kartesian dari gradien kurang dari 1×10^{-4} kkal/mol.Å. Pada minimisasi tahap pertama hanya $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ yang diberi tahanan, sedangkan pada tahap kedua seluruh penyusun sistem diberi tahanan. Tahanan yang diberikan pada minimisasi pertama dan kedua sebesar 100 dan 500 kkal/mol.Å². Seluruh proses minimisasi menggunakan metode *steepest descent*. Selanjutnya sistem dipanaskan dari suhu 0 hingga 300 K selama 20 ps pada kondisi volume konstan, kemudian dilanjutkan dengan menyetimbangkan densitas sistem pada kondisi NPT selama 250 ps. Selama pemanasan dan menyetimbangkan sistem $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ diberi tahanan sebesar 500 kkal/mol.Å². Regulasi suhu menggunakan termostat Langevin, sedangkan regulasi tekanan menggunakan barostat Berendsen. Force field yang digunakan untuk H_2O dan Na^+ adalah TIP3P (Jorgensen *et al.* 1983), sedangkan atom Au menggunakan IFF (Heinz *et al.* 2013). Sitrat^{3-} menggunakan GAFF2 (He *et al.* 2020) dengan muatan parsial RESP (Bayly *et al.* 1993) hasil perhitungan ESP-HF/6-31G(d)//MP2/aug-cc-pVDZ. Perhitungan interaksi nonikatan menggunakan metode particle mesh Ewald (PME), dengan batas terjauh interaksi yang diperhitungkan sejauh 10 Å. Simulasi dinamika molekul menggunakan Amber 20 (Case *et al.* 2021).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Galat Energi Total (E_{total}) Hasil Perhitungan FMO

Perhitungan FMO 2 fragmen maupun multifragmen pada $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*}$, $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+$, dan $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ memiliki galat sangat besar yaitu sekitar $5,44 \times 10^4$ kkal/mol. Metode FMO

memprediksi E_{total} jauh lebih rendah daripada metode konvensional. Hasil yang serupa juga dialami oleh Fujita *et al.* (2009) pada perhitungan sistem Na^+ terhidrasi menggunakan FMO2. Perhitungan menggunakan three-body FMO (FMO3) menurunkan galat sangat drastis menjadi hanya sekitar 0,2–5,6 kkal/mol, namun FMO3 membutuhkan waktu perhitungan lebih lama (Fujita *et al.* 2009). Perhitungan FMO3 diluar ruang lingkup artikel ini. Sedangkan pada $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$, perhitungan FMO2 fragmen menghasilkan E_{total} sama dengan metode konvensional, namun FMO multifragmen memprediksi sedikit lebih rendah dengan galat <5,5 kkal/mol. Secara umum hasil perhitungan FMO pada $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ bersesuaian dengan metode konvensional.

Perhitungan ΔE Energi Total dengan FMO

Perhitungan FMO pada $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*}$, $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+$, dan $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ memiliki galat E_{total} sangat besar. Oleh karena itu keakuratan metode FMO dalam menghitung ΔE energi total yang melibatkan kompleks tersebut perlu diuji. Hasil perhitungan ΔE dari $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*} \rightleftharpoons [\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+$ dan $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+ + 2\text{sitrat}^{3-} \rightleftharpoons [\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-} + 4\text{H}_2\text{O}$ ditampilkan pada Gambar 1. Pada perhitungan ΔE dari $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*} \rightleftharpoons [\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+$, FMO multifragmen memiliki galat relatif lebih besar daripada FMO2 fragmen. FMO-MP2 memiliki galat relatif lebih besar dibandingkan level teori lainnya. Seluruh metode memprediksi bahwa $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*}$ lebih stabil daripada $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+$, sehingga Na^+ cenderung berkoordinasi dengan empat H_2O . Perhitungan frekuensi pada level teori M06HF/6-31+G(d) juga menunjukkan bahwa $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+$ memiliki sembilan frekuensi imajiner, sedangkan $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*}$ merupakan minimal. Hasil tersebut bersesuaian dengan perhitungan Wang *et al.* (2019). Sedangkan pada perhitungan ΔE dari $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+ + 2\text{sitrat}^{3-} \rightleftharpoons [\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-} + 4\text{H}_2\text{O}$, metode FMO hanya memiliki galat relatif <4%. Seluruh metode memprediksi bahwa sitrat^{3-} dapat menggantikan H_2O untuk berinteraksi dengan Na^+ . Secara umum metode FMO2 fragmen maupun FMO multifragmen dapat memprediksi ΔE dari $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*} \rightleftharpoons [\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+$ dan $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+ + 2\text{sitrat}^{3-} \rightleftharpoons [\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-} + 4\text{H}_2\text{O}$ bersesuaian dengan metode konvensional. Metode FMO dapat digunakan untuk menghitung ΔE suatu reaksi dengan syarat jumlah reaktan dan produk yang dihitung dengan FMO sama.

PIEDA

Hasil perhitungan PIEDA dari FMO 2 fragmen untuk $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*}$, dan $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$ ditampilkan pada Tabel 1, sedangkan untuk $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ pada Tabel 2. HF-D3(BJ) memprediksi komponen energi interaksi sama seperti MP2 kecuali EDI. HF-D3(BJ) dan

Tabel 1. PIEDA hasil FMO2 fragmen untuk $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*}$, dan $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$

Komponen Energi Interaksi	$[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$			$[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*}$			$[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$	
	MP2	HF-D3(BJ)	B3LYP	MP2	HF-D3(BJ)	B3LYP	HF-D3(BJ)	B3LYP
E^{ES}	-139,449 (97,26%)	-139,449 (92,91%)	-134,537 (90,15%)	-164,413 (97,73%)	-164,413 (93,60%)	-160,268 (91,62%)	-14,431 (59,03%)	-13,818 (46,61%)
E^{EX}	28,875	28,875	34,305	29,377	29,377	34,987	21,151	22,814
$E^{\text{(CT+mix)}}$	-2,643 (1,84%)	-2,643 (1,76%)	-5,950 (3,99%)	-2,695 (1,60%)	-2,695 (1,53%)	-5,928 (3,39%)	-5,727 (23,43%)	-9,566 (32,27%)
E^{DI}	-1,280 (0,89%)	-7,998 (5,33%)	-8,753 (5,87%)	-1,120 (0,67%)	-8,541 (4,86%)	-8,732 (4,99%)	-4,290 (17,55%)	-6,260 (21,12%)
E^{int}	-114,497	-121,215	-114,935	-138,851	-146,271	-139,941	-3,297	-6,829
Rata-rata $E^{\text{int}} \text{ Na}^+-\text{H}_2\text{O}$	-28,624	-30,304	-28,734	-23,142	-24,379	-23,324	-1,649	-3,415

*E dalam kkal/mol

**angka dalam kurung adalah persentase kontribusi komponen Eint terhadap interaksi atraktif

Tabel 2. PIEDA hasil FMO2 fragmen untuk $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$.

Komponen Energi Interaksi	$[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$			$[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$	
	MP2	HF-D3(BJ)	B3LYP	HF-D3(BJ)	B3LYP
E^{ES}	-492,504 (98,18%)	-492,504 (97,29%)	-490,896 (96,15%)	-78,389 (65,73%)	-71,141 (55,06%)
E^{EX}	17,198	17,198	22,692	54,095	64,966
$E^{\text{(CT+mix)}}$	-6,882 (1,37%)	-6,882 (1,36%)	-13,993 (2,74%)	-34,244 (28,71%)	-51,515 (39,87%)
E^{DI}	-2,247 (0,45%)	-6,840 (1,35%)	-5,683 (1,11%)	-6,630 (5,56%)	-6,562 (5,08%)
E^{int}	-484,435	-489,029	-487,880	-65,168	-64,253
Rata-rata E^{int}	-242,218	-244,515	-243,940	-	-

*E dalam kkal/mol

**angka dalam kurung adalah persentase kontribusi komponen Eint terhadap interaksi atraktif

B3LYP memprediksi E^{DI} lebih rendah daripada MP2. B3LYP memprediksi $E^{\text{(CT+mix)}}$ lebih rendah daripada HF-D3(BJ) dan MP2. B3LYP memprediksi E^{int} mirip seperti MP2. Secara umum seluruh level teori memprediksi E^{int} dan pola dekomposisinya bersesuaian antara satu dengan lainnya.

Interaksi Na^+ dan Au dengan H_2O dan sitrat³⁻ didominasi oleh interaksi elektrostatik, namun dalam interaksi Au dengan H_2O dan sitrat³⁻ transfer muatan juga memainkan peran penting. Au merupakan logam yang memiliki afinitas elektron tertinggi serta cenderung bersifat elektronegatif (Jansen 2005; Schwerdtfeger 2002), oleh sebab itu walaupun Au memiliki biloks 0 interaksi elektrostatik antara Au dengan H_2O dan sitrat³⁻ dapat terjadi melalui gaya tarik antara inti atom Au dengan pasangan elektron bebas (PEB) dari H_2O dan gugus $-\text{COO}^-$ pada sitrat³⁻.

Interaksi elektron-inti merupakan salah satu dari komponen EES (Fedorov 2020). Sedangkan kontribusi transfer muatan pada interaksi Au dengan H_2O dan sitrat³⁻ yang lebih besar daripada interaksi Na^+ dengan H_2O dan sitrat³⁻ bersesuaian dengan konsep *chemical hardness* dan *softness*. Au merupakan asam yang lebih *soft* daripada Na^+ sehingga transfer muatan dari ligan akan lebih mudah terjadi (Miessler *et al.* 2014; Pearson 1988). Hal tersebut juga bersesuaian dengan sifat Au yang lebih elektronegatif daripada Na.

$E^{\text{int}} \text{ Na}^+$ dan Au dengan H_2O dan sitrat³⁻ dari FMO multifragmen ditampilkan pada Tabel 3 dan 4. Secara umum seluruh level teori memprediksi Eint bersesuaian antara satu dengan lainnya. Rata-rata Eint pada FMO 2 fragmen bersesuaian dengan FMO multifragmen.

Tabel 3. E^{int} Na^+ dan Au dengan H_2O hasil FMO multifragmen.

	$[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$			$[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+*$			$[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$		
	MP2	HF-D3(BJ)	B3LYP	MP2	HF-D3(BJ)	B3LYP	HF-D3(BJ)	B3LYP	
$\text{Na}^+-\text{H}_2\text{O}(1)$	28,623	-30,337	-28,824	-28,414	-30,140	-28,557	$\text{Au}-\text{H}_2\text{O}(1)$	-4,353	-4,856
$\text{Na}^+-\text{H}_2\text{O}(2)$	28,623	-30,337	-28,784	-28,350	-30,069	-28,496	$\text{Au}-\text{H}_2\text{O}(2)$	-4,353	-4,856
$\text{Na}^+-\text{H}_2\text{O}(3)$	28,598	-30,318	-28,758	-28,353	-30,073	-28,486	Rata-rata E^{int}	-4,353	-4,856
$\text{Na}^+-\text{H}_2\text{O}(4)$	28,598	-30,318	-28,779	-28,415	-30,141	-28,544			
$\text{Na}^+-\text{H}_2\text{O}(5)$	-	-	-	-11,233	-11,319	-10,849			
$\text{Na}^+-\text{H}_2\text{O}(6)$	-	-	-	-11,231	-11,316	-10,849			
Rata-rata E^{int}	28,611	-30,328	-28,786	-22,666	-23,843	-22,630			

*E dalam kkal/mol

Tabel 4. E^{int} $\text{Na}^+-\text{sitrat}^{3-}$ hasil FMO multifragmen

	Vakum			Air Implisit		
	MP2	HF-D3(BJ)	B3LYP	MP2	HF-D3(BJ)	B3LYP
$\text{Na}^+-\text{sitrat}^{3-}(1)$	-242,111	-244,479	-244,026	-145,273	-147,886	-145,396
$\text{Na}^+-\text{sitrat}^{3-}(2)$	-241,594	-243,961	-243,731	-144,066	-146,677	-144,400
Rata-rata E^{int} $\text{Na}^+-\text{sitrat}^{3-}$	-241,853	-244,220	-243,879	-144,670	-147,282	-144,898

*E dalam kkal/mol

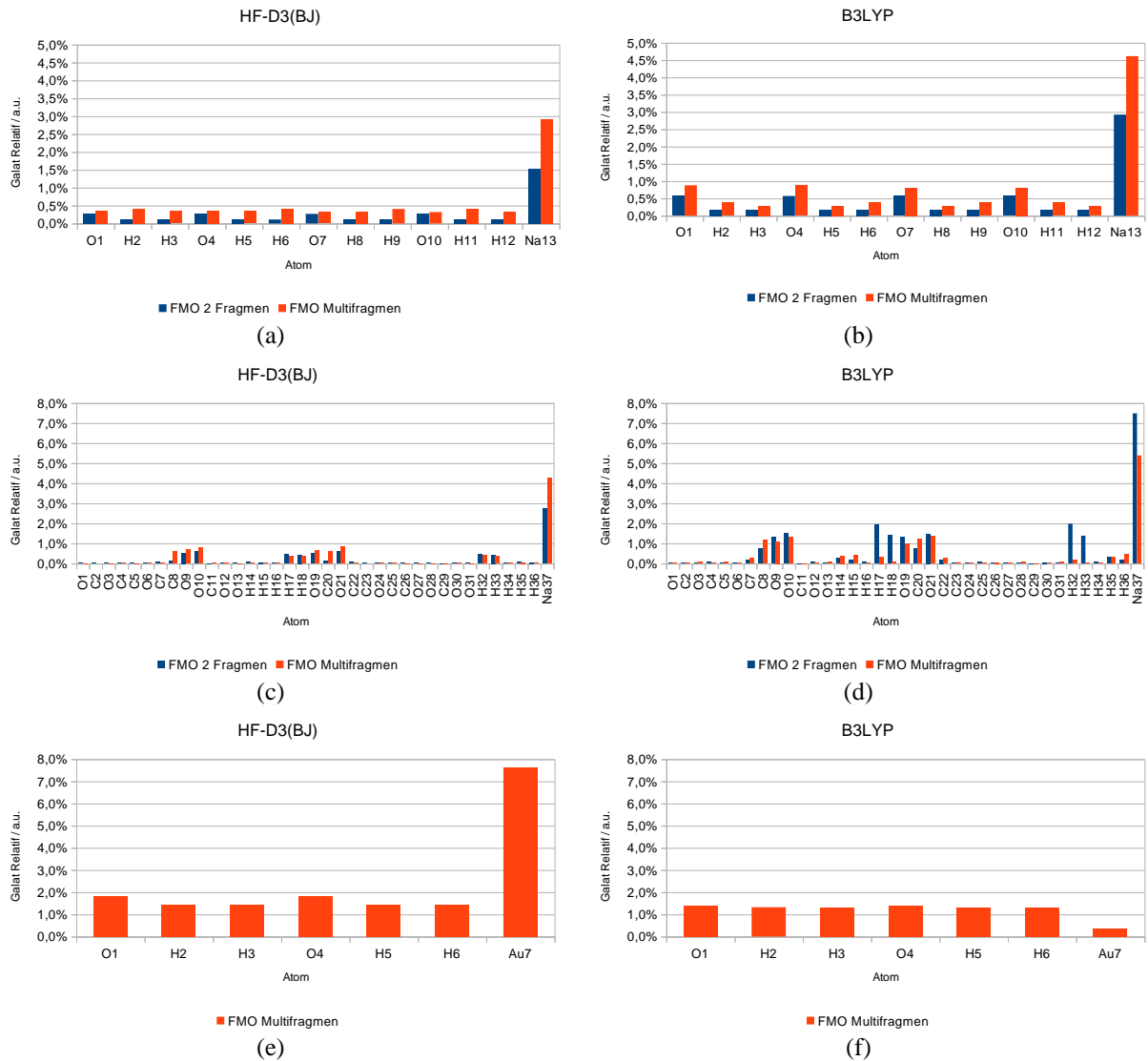
Galat Relatif Muatan Parsial Hasil Perhitungan FMO

Galat relatif muatan parsial antara metode konvensional dan FMO pada $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$, dan $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$ ditampilkan pada Gambar 2. Pada $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$ dan $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$, perhitungan pada level teori MP2 menghasilkan muatan parsial yang mirip dengan HF-D3(BJ) ketika menggunakan metode konvensional maupun FMO sehingga hanya hasil HF-D3(BJ) yang ditampilkan. Muatan parsial hasil perhitungan FMO multifragmen memiliki galat relatif lebih besar daripada FMO 2 fragmen, kecuali pada $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ hasil B3LYP. Rata-rata galat relatif FMO terhadap metode konvensional <1%. Sedangkan pada $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$, FMO 2 fragmen memiliki muatan parsial yang mirip dengan metode konvensional. FMO multifragmen memiliki rata-rata galat relatif <2,5%. Maka secara umum muatan parsial hasil perhitungan FMO pada $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$, $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$, dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ bersesuaian dengan metode konvensional.

Pengaruh Pelarut Air Implisit Terhadap Perhitungan FMO

Hasil perhitungan PIEDA dari FMO 2 fragmen dalam air implisit untuk $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$ dan $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$ ditampilkan pada Tabel 5, sedangkan untuk $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ pada Tabel 6. Model pelarut yang digunakan adalah *polarizable continuum model* (PCM). Secara umum seluruh level teori memprediksi E^{int} dan pola dekomposisinya bersesuaian antara satu dengan lainnya. E^{int} Na^+ dan Au dengan H_2O menjadi lebih rendah dibandingkan keadaan vakum, sedangkan dengan sitrat^{3-} menjadi lebih tinggi. Perhitungan pada keadaan vakum mengabaikan pengaruh interaksi pelarut dengan zat terlarut, yang pada $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ terlihat jelas pengaruhnya terhadap E^{int} . *Solvent screening* (E^{sol}) dapat meningkatkan E^{int} , melawan pengaruh EES yang bernilai sangat negatif. E^{sol} berperan dalam meredam EES yang berlebihan pada interaksi antara fragmen yang bermuatan positif dan negatif (Okiyama *et al.* 2020).

Hal yang menarik adalah pada $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$, air implisit menyebabkan nilai $E^{\text{CT+mix}}$ menjadi sangat kecil dan E^{EX} menjadi sangat besar. Kontribusi



Gambar 2. Galat relatif muatan parsial antara metode konvensional dan FMO pada (a) dan (b) $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, (c) dan (d) $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$, serta (e) dan (f) $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$.

Tabel 5. PIEDA hasil FMO 2 fragmen untuk $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$ dan $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$ dalam air implisit.

Komponen Energi Interaksi	$[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$			$[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$	
	MP2	HF-D3(BJ)	B3LYP	HF-D3(BJ)	B3LYP
E^{ES}	-145,107 (77,87%)	-145,107 (75,17%)	-139,737 (72,69%)	-15,100 (51,01%)	-14,340 (40,81%)
E^{EX}	29,370	29,370	34,815	20,939	22,799
$E^{\text{(CT+mix)}}$	-3,126 (1,68%)	-3,126 (1,62%)	-6,368 (3,31%)	-5,376 (18,16%)	-9,237 (26,29%)
E^{DI}	-1,316 (0,71%)	-7,998 (4,14%)	-8,831 (4,59%)	-4,290 (14,49%)	-6,301 (17,93%)
E^{sol}	-36,799 (19,75%)	-36,799 (19,06%)	-37,292 (19,40%)	-4,836 (16,34%)	-5,262 (14,97%)
E^{int}	-156,978	-163,661	-157,413	-8,662	-12,341
Rata-rata E^{int}	-39,245	-40,915	-39,353	-4,331	-6,171

*E dalam kkal/mol

**angka dalam kurung adalah persentase kontribusi komponen Eint terhadap interaksi atraktif

Tabel 6. PIEDA hasil FMO 2 fragmen untuk $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ dalam air implisit.

Komponen Energi Interaksi	$[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$			$[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$	
	MP2	HF-D3(BJ)	B3LYP	HF-D3(BJ)	B3LYP
E^{ES}	-490,186 (98,36%)	-490,186 (97,37%)	-487,774 (96,28%)	-74,610 (36,34%)	-65,094 (38,60%)
E^{EX}	16,789	16,789	22,137	138,573	109,564
$E^{(\text{CT}+\text{mix})}$	-6,396 (1,28%)	-6,396 (1,27%)	-13,122 (2,59%)	-124,080 (60,43%)	-93,200 (55,27%)
E^{DI}	-1,763 (0,35%)	-6,840 (1,36%)	-5,747 (1,13%)	-6,630 (3,23%)	-10,335 (6,13%)
E^{sol}	191,536	191,536	194,389	10,510	1,799
E^{int}	-290,020	-295,097	-290,117	-56,237	-57,267
Rata-rata E^{int}	-145,010	-147,549	-145,059	-	-

*E dalam kkal/mol

angka dalam kurung adalah persentase kontribusi komponen E^{int} terhadap interaksi atraktifTabel 7.** E^{int} Na^+ dan Au dengan H_2O hasil FMO multifragmen dalam air implisit.

	$[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$			$[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$		
	MP2	HF-D3(BJ)	B3LYP	HF-D3(BJ)	B3LYP	
$\text{Na}^+-\text{H}_2\text{O}(1)$	-39,164	-40,869	-39,357	$\text{Au}-\text{H}_2\text{O}(1)$	-6,825	-7,553
$\text{Na}^+-\text{H}_2\text{O}(2)$	-39,548	-41,253	-39,676	$\text{Au}-\text{H}_2\text{O}(2)$	-6,825	-7,552
$\text{Na}^+-\text{H}_2\text{O}(3)$	-38,892	-40,604	-39,049	Rata-rata E^{int} $\text{Au}-\text{H}_2\text{O}$	-6,825	-7,553
$\text{Na}^+-\text{H}_2\text{O}(4)$	-39,290	-41,001	-39,519			
Rata-rata E^{int} $\text{Na}^+-\text{H}_2\text{O}$	-39,224	-40,932	-39,400			

*E dalam kkal/mol

Tabel 8. Muatan parsial Na^+ dan Au hasil FMO2 fragmen.

	HF-D3(BJ)			B3LYP		
	Vakum	Air Implisit	Air Eksplisit*	Vakum	Air Implisit	Air Eksplisit*
$[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$	0,938410	0,933003	-	0,886495	0,879507	-
$[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$	0,878803	0,894917	-	0,774389	0,814749	-
$[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$	-0,072089	-0,088698	-	-0,121572	-0,153831	-
$[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$	-0,273755	-0,179709	-0,281661	-0,485226	-0,313874	-0,760423

*Struktur hasil dinamika molekul

Tabel 9. Muatan parsial Na^+ dan Au hasil FMO multifragmen.

	HF-D3(BJ)			B3LYP		
	Vakum	Air Implisit	Air Eksplisit*	Vakum	Air Implisit	Air Eksplisit*
$[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$	0,951264	0,947112	-	0,901065	0,894872	-
$[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$	0,891638	0,906553	0,743666	0,759289	0,810907	0,220652
$[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$	-0,066590	-0,082900	-	-0,122001	-0,153460	-

*struktur hasil dinamika molekul

$E^{(\text{CT}+\text{mix})}$ pada interaksi atraktif juga menjadi lebih besar. Namun E^{EX} yang sangat besar merupakan penghalang terjadinya transfer muatan. Solvasi dalam

air implisit menyebabkan jumlah muatan negatif yang ditransfer dari sitrat³⁻ ke Au menjadi lebih sedikit. Atom Au pada $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ memiliki

perbedaan muatan parsial yang signifikan antara pada keadaan vakum dan dalam air implisit, yaitu sebesar 0,094046 (HF-D3(BJ)) dan 0,171352 (B3LYP). Transfer elektron akan lebih cepat terjadi pada pelarut yang memiliki kepolaran dan konstanta dielektrik yang tinggi (Bhatti *et al.* 2005), namun terjadinya transfer elektron/muatan selalu disertai dengan tolakan exchange (Fedorov 2020; Heifetz *et al.* 2020a) yang pada $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ efek tolakan exchange lebih dominan.

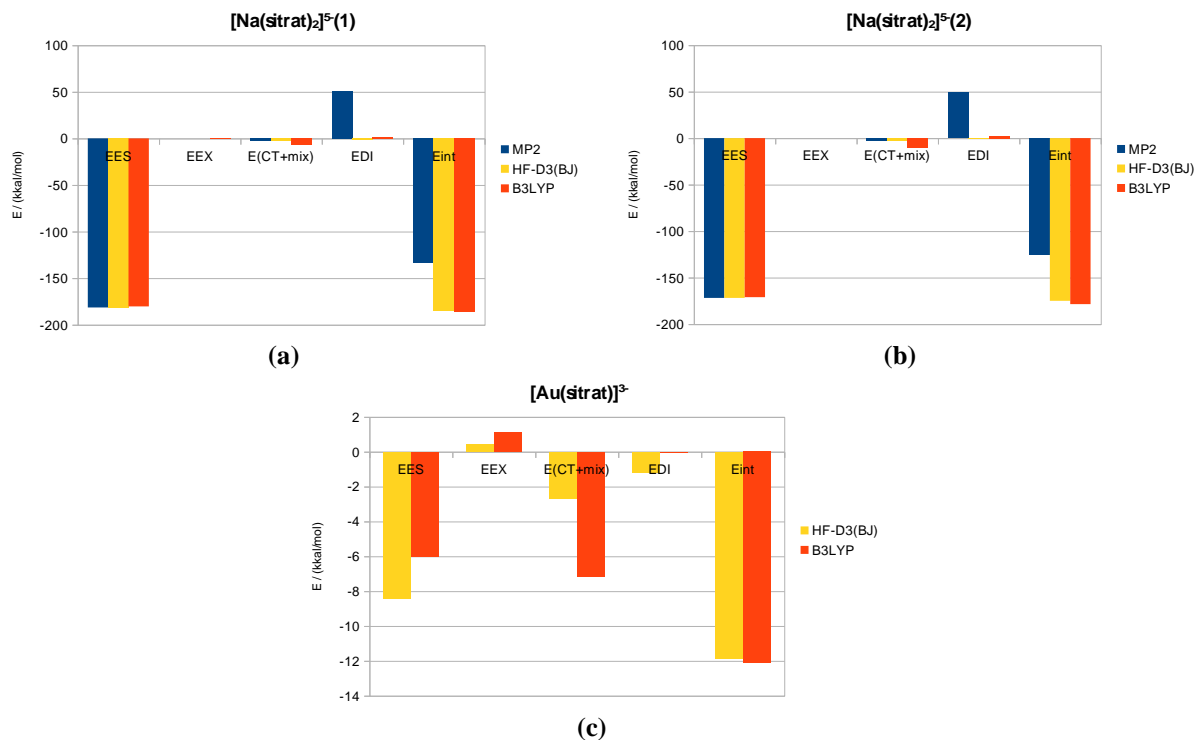
E^{int} Na^+ dan Au dengan H_2O hasil FMO multifragmen dalam air implisit ditampilkan pada Tabel 7, sedangkan untuk Na^+ -sitrat $^{3-}$ pada Tabel 4. Secara umum seluruh level teori memprediksi E^{int} bersesuaian antara satu dengan lainnya. Rata-rata E^{int} pada FMO2 fragmen bersesuaian dengan FMO multifragmen.

Muatan parsial Na^+ dan Au pada $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$, $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$, dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ hasil FMO2 fragmen dan multifragmen ditampilkan pada Tabel 8 dan 9. Perhitungan muatan parsial dalam air implisit pada level teori MP2 menghasilkan muatan parsial yang mirip dengan HF-D3(BJ) sehingga hanya hasil HF-D3(BJ) yang ditampilkan. B3LYP selalu memprediksi muatan parsial logam lebih rendah daripada MP2 dan HF-D3(BJ), yang hal tersebut bersesuaian dengan prediksi B3LYP pada $E^{\text{CT+mix}}$ dan E^{DI} yang juga selalu lebih rendah. Pada beberapa kasus HF-D3(BJ) memprediksi E^{DI} lebih rendah daripada B3LYP, namun E^{DI} pada HF-D3(BJ) diperoleh melalui koreksi dispersi D3(BJ) sehingga tidak berhubungan dengan keadaan elektronik (Fedorov *et al.* 2018).

Perhitungan pada Pelarut Air Eksplisit

PIEDA dari FMO multifragmen dalam air eksplisit untuk $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ ditampilkan pada Gambar 3. Penting diingat bahwa struktur $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ tidak sama persis dengan hasil perhitungan M06HF/6-31+G(d) karena pada proses minimisasi hingga penyetimbangan sistem terjadi relaksasi struktur karena keberadaan air eksplisit. HF-D3(BJ) memprediksi komponen energi interaksi sama seperti MP2 kecuali E^{DI} . HF-D3(BJ) dan B3LYP memprediksi E^{DI} jauh lebih rendah daripada MP2 yang akibatnya juga memprediksi E^{int} jauh lebih rendah. B3LYP memprediksi $E^{\text{CT+mix}}$ lebih rendah daripada HF-D3(BJ) dan MP2. Secara umum seluruh level teori memprediksi bahwa interaksi Na^+ dengan sitrat $^{3-}$ didominasi oleh elektrostatik. Sedangkan pada interaksi Au dengan sitrat $^{3-}$, HF-D3(BJ) dan B3LYP memiliki pola dekomposisi E^{int} berbeda. HF-D3(BJ) memprediksi bahwa interaksi elektrostatik lebih dominan daripada transfer muatan (68,47% dan 21,83%), sedangkan B3LYP memprediksi sebaliknya (45,49% dan 54,13%). B3LYP memprediksi $E^{\text{CT+mix}}$ lebih rendah daripada HF-D3(BJ).

Muatan parsial Na^+ dan Au pada $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ dalam air eksplisit ditampilkan pada Tabel 9 dan 8. Perhitungan muatan parsial pada level teori MP2 menghasilkan muatan parsial yang mirip dengan HF-D3(BJ) sehingga hanya hasil HF-D3(BJ) yang ditampilkan. B3LYP memprediksi muatan parsial jauh lebih rendah daripada MP2 dan HF-D3(BJ). Hal yang menarik adalah seluruh level



Gambar 3. PIEDA hasil FMO multifragmen untuk $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ dalam air eksplisit.

teori memprediksi muatan parsial Au^0 pada $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ bernilai negatif pada keadaan vakum dan dalam air implisit maupun eksplisit. Perhitungan pada air eksplisit menunjukkan bahwa Au^0 juga menerima muatan negatif dari air. Maka terdapat kemungkinan bahwa permukaan AuNP juga tidak bermuatan netral, tetapi bermuatan parsial negatif akibat transfer muatan dari air. Transfer muatan negatif juga terjadi dari sitrat³⁻ ke air di sekitarnya. Muatan kompleks $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ tidak bulat -5, melainkan -3,685674 (HF-D3(BJ)) dan -2,575440 (B3LYP). Muatan kompleks $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ juga tidak bulat -3, melainkan -2,483272 (HF-D3(BJ)) dan -2,167345 (B3LYP).

Hal yang perlu menjadi perhatian adalah B3LYP memprediksi transfer muatan elektron terlalu berlebihan. Perhitungan DFT pada partikel bermuatan umumnya memiliki masalah *self interaction error* (SIE) sehingga menyebabkan transfer muatan artifisial (Bao *et al.* 2018; Sure & Grimme 2013). Semakin besar sistem yang dihitung maka potensi galat akibat transfer muatan artifisial semakin besar, oleh sebab itu pada perhitungan menggunakan pelarut eksplisit pemilihan fungsional DFT sangat penting.

Interaksi biomolekul-AuNP terindikasi melibatkan interaksi elektrostatik dan transfer muatan (Acres *et al.* 2014; Ruiz *et al.* 2019; Zhang *et al.* 2014). Perhitungan FMO pada pelarut eksplisit merupakan metode yang tepat untuk mempelajari interaksi biomolekul-AuNP karena menyertakan efek transfer muatan antara biomolekul dan AuNP serta antara fragmen zat terlarut (biomolekul dan AuNP) dan pelarut secara eksplisit.

KESIMPULAN

Perhitungan FMO pada kompleks $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+*}$, $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+$, dan $[\text{Na}(\text{sitrat})_2]^{5-}$ memiliki galat E_{total} sangat besar, namun prediksi ΔE reaksi dengan E_{total} tersebut bersesuaian dengan metode konvensional. Sedangkan perhitungan FMO pada kompleks $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]$ dan $[\text{Au}(\text{sitrat})]^{3-}$ memiliki galat E_{total} sangat kecil. Maka FMO dapat digunakan untuk menghitung energi reaksi. FMO memprediksi muatan parsial bersesuaian dengan metode konvensional dengan galat sangat kecil, sehingga dapat digunakan pada parameterisasi muatan untuk force field mekanika molekul. Pengaruh solvasi pelarut air implisit terhadap PIEDA adalah meredam pengaruh E^{ES} yang berlebihan akibat tidak memperhitungkan interaksi elektrostatik antara fragmen zat terlarut dan pelarut, khususnya pada interaksi antara fragmen yang bermuatan positif dan negatif. Solvasi dalam air implisit juga dapat menyebabkan perbedaan E^{EX} dan $E^{(\text{CT}+\text{mix})}$ yang drastis dibandingkan keadaan vakum sehingga menyebabkan perbedaan pola dekomposisi E^{int} . Oleh sebab itu ketika mempelajari interaksi biomolekul-AuNP sekurang-kurangnya ikut menyertakan pelarut implisit. Perhitungan dalam air eksplisit

menyebabkan muatan fragmen zat terlarut tidak bulat seperti muatan formalnya akibat transfer muatan antara air dan fragmen zat terlarut. Perhitungan dalam pelarut eksplisit diperlukan ketika mempelajari efek pelarut terhadap transfer muatan antara zat terlarut dan pelarut, sehingga dapat lebih realistis menggambarkan pengaruh pelarut terhadap interaksi biomolekul-AuNP. Namun perhitungan dalam pelarut eksplisit memerlukan waktu yang lebih lama serta memerlukan sumber daya komputasi yang besar. Metode FMO dapat diterapkan pada sistem yang tersusun dari Na^+ , Au, sitrat³⁻, dan H_2O , dalam pelarut implisit bahkan dalam pelarut eksplisit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pusat Riset Bioteknologi Molekuler dan Bioinformatika Universitas Padjadjaran atas fasilitas komputernya.

DAFTAR PUSTAKA

- Acres, R.G., Feyer, V., Tsud, N., Carlino, E. & Prince, K.C. (2014). Mechanisms of aggregation of cysteine functionalized gold nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry C*. **118(19)**: 10481–10487.
- Akisawa, K., Hatada, R., Okuwaki, K., Mochizuki, Y., Fukuzawa, K., Komeiji, Y. & Tanaka, S. (2021). Interaction analyses of SARS-CoV-2 spike protein based on fragment molecular orbital calculations. *RSC Advances*, **11(6)**: 3272–3279.
- Alexeev, Y., Mazanetz, M.P., Ichihara, O. & Fedorov, D.G. (2012). GAMESS as a free quantum-mechanical platform for drug research. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **12(18)**: 2013-2033.
- Al-Johani, H., Abou-Hamad, E., Jedidi, A., Widdifield, C.M., Viger-Gravel, J., Sangaru, S.S., Gajan, D., Anjum, D.H., Ould-Chikh, S., Hedhili, M.N., Gurinov, A., Kelly, M.J., El Eter, M., Cavallo, L., Emsley, L. & Basset, J.-M. (2017). The structure and binding mode of citrate in the stabilization of gold nanoparticles. *Nature Chemistry*. **9(9)**: 890–895.
- Bao, J.L., Gagliardi, L. & Truhlar, D.G. (2018). Self-interaction error in density functional theory: an appraisal. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. **9(9)**: 2353–2358.
- Barca, G.M.J., Bertoni, C., Carrington, L., Datta, D., De Silva, N., Deustua, J.E., Fedorov, D.G., Gour, J.R., Gunina, A.O., Guidez, E., Harville, T., Irle, S., Ivanic, J., Kowalski, K., Leang, S.S., Li, H., Li, W., Lutz, J.J., Magoulas, I., Mato, J., Mironov, V., Nakata, H., Pham, B.Q., Piecuch, P., Poole, D., Pruitt, S.R., Rendell, A.P., Roskop, L.B., Ruedenberg, K., Sattasathuchana, T., Schmidt, M.W., Shen, J., Slipchenko, L., Sosonkina, M., Sundriyal, V., Tiwari, A., Galvez Vallejo, J.L., Westheimer,

- B., Włoch, M., Xu, P., Zahariev, F. & Gordon, M.S. (2020). Recent developments in the general atomic and molecular electronic structure system. *The Journal of Chemical Physics*. **152(15)**: 154102.
- Bayly, C.I., Cieplak, P., Cornell, W.D. & Kollman, P.A. (1993). A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: The RESP model. *Journal of Physical Chemistry*. **97(40)**: 10269–10280.
- Becke, A.D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*. **98(7)**: 5648–5652.
- Bhatti, N.K., Subhani, M.S., Khan, A.Y., Qureshi, R. & Rahman, A. (2005). Heterogeneous electron transfer rate constants of viologen at a platinum disk electrode. *Turkish Journal of Chemistry*. **29(6)**: 659–668.
- Case, D.A., Aktulga, H.M., Belfon, K., Ben-Shalom, I.Y., Brozell, S.R., Cerutti, D.S., Cheatham, T.E., III, Cruzeiro, V.W.D., Darden, T.A., Duke, R.E., Giambasu, G., Gilson, M.K., Gohlke, H., Goetz, A.W., Harris, R., Izadi, S., Izmailov, S.A., Jin, C., Kasavajhala, K., Kaymak, M.C., King, E., Kovalenko, A., Kurtzman, T., Lee, T.S., LeGrand, S., Li, P., Lin, C., Liu, J., Luchko, T., Luo, R., Machado, M., Man, V., Manathunga, M., Merz, K.M., Miao, Y., Mikhailovskii, O., Monard, G., Nguyen, H., O’Hearn, K.A., Onufriev, A., Pan, F., Pantano, S., Qi, R., Rahnamoun, A., Roe, D.R., Roitberg, A., Sagui, C., Schott-Verdugo, S., Shen, J., Simmerling, C.L., Skrynnikov, N.R., Smith, J., Swails, J., Walker, R.C., Wang, J., Wei, H., Wolf, R.M., Wu, X., Xue, Y., York, D.M., Zhao, S. & Kollman, P.A. (2021). *Amber 2021*. San Francisco: University of California.
- Clark, T., Chandrasekhar, J., Spitznagel, G.W. & Schleyer, P.V.R. (1983). Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for first-row elements, Li-F. *Journal of Computational Chemistry*. **4**: 294–301.
- Ditchfield, R., Hehre, W. J. & Pople, J. A. (1971). Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*. **54**: 724–728.
- Fedorov, D. G. (2020). Analyzing interactions with the fragment molecular orbital method. In Heifetz, A. (ed). *Quantum Mechanics in Drug Discovery*. Springer. New York. pp. 49–73.
- Fedorov, D.G., Kromann, J.C. & Jensen, J.H. (2018). Empirical corrections and pair interaction energies in the fragment molecular orbital method. *Chemical Physics Letters*. **706**: 328–333.
- Feller, D. (1996). The role of databases in support of computational chemistry calculations. *Journal of Computational Chemistry*. **17**: 1571–1586.
- Francl, M.M., Pietro, W.J., Hehre, W.J., Binkley, J.S., Gordon, M.S., DeFrees, D.J. & Pople, J.A. (1982). Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. *The Journal of Chemical Physics*. **77**: 3654–3665.
- Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, Ö., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J. & Fox, D.J. (2013). *Gaussian 09 (Revision D.01)*. Wallingford CT: Gaussian, Inc.
- Fujii, M., Watanabe, C., Fukuzawa, K. & Tanaka, S. (2022). Fragment molecular orbital calculations containing Mg²⁺ ions: PPLase domain of Cyclophilin G. *Chem-Bio Informatics Journal*. **22(0)**: 55–62.
- Fujita, T., Fukuzawa, K., Mochizuki, Y., Nakano, T. & Tanaka, S. (2009). Accuracy of fragmentation in ab initio calculations of hydrated sodium cation. *Chemical Physics Letters*. **478(4–6)**: 295–300.
- Gherardi, F., Turyanska, L., Ferrari, E., Weston, N., Fay, M.W. & Colston, B.J. (2019). Immobilized enzymes on gold nanoparticles: from enhanced stability to cleaning of heritage textiles. *ACS Applied Bio Materials*. **2(11)**: 5136–5143.
- Gordon, M.S., Binkley, J.S., Pople, J.A., Pietro, W.J. & Hehre, W.J. (1982). Self-consistent molecular-orbital methods. 22. Small split-valence basis sets for second-row elements. *Journal of the American Chemical Society*. **104**: 2797–2803.
- Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S. & Krieg, H. (2010). A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional

- dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *The Journal of Chemical Physics*. **132(15)**: 154104.
- Grimme, S., Ehrlich, S. & Goerigk, L. (2011). Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *Journal of Computational Chemistry*. **32(7)**: 1456–1465.
- Hariharan, P.C. & Pople, J.A. (1973). The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theoretica Chimica Acta*. **28**: 213–222.
- He, X., Man, V.H., Yang, W., Lee, T.S. & Wang, J. (2020). A fast and high-quality charge model for the next generation general AMBER force field. *Journal of Chemical Physics*. **153(11)**: 1–11.
- Hehre, W.J., Ditchfield, R. & Pople, J.A. (1972). Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*. **56**: 2257–2261.
- Heifetz, A., James, T., Southey, M., Bodkin, M.J. & Bromidge, S. (2020). Guiding medicinal chemistry with fragment molecular orbital (FMO) method. In Heifetz, A. (ed). *Quantum Mechanics in Drug Discovery*. Springer. New York. pp. 37–48.
- Heifetz, A., James, T., Southey, M., Morao, I., Fedorov, D.G., Bodkin, M.J. & Townsend-Nicholson, A. (2020a). Analyzing GPCR-ligand interactions with the fragment molecular orbital (FMO) method. In Clifton, N.J (ed). *Methods in Molecular Biology*. **2114**: 163–175. United States.
- Heifetz, A., Sladek, V., Townsend-Nicholson, A. & Fedorov, D.G. (2020b). Characterizing protein-protein interactions with the fragment molecular orbital method. In Clifton, N.J. (ed). *Methods in Molecular Biology*. **2114**: 187–205. United States.
- Heifetz, A. & Townsend-Nicholson, A. (2020). Characterizing rhodopsin-arrestin interactions with the fragment molecular orbital (FMO) method. In Clifton, N.J. (ed). *Methods in Molecular Biology*. **2114**: 177–186. United States.
- Heinz, H., Lin, T.J., Kishore Mishra, R. & Emami, F.S. (2013). Thermodynamically consistent force fields for the assembly of inorganic, organic, and biological nanostructures: The INTERFACE force field. *Langmuir*. **29(6)**: 1754–1765.
- Ishikawa, T., Mochizuki, Y., Nakano, T., Amari, S., Mori, H., Honda, H., Fujita, T., Tokiwa, H., Tanaka, S., Komeiji, Y., Fukuzawa, K., Tanaka, K. & Miyoshi, E. (2006). Fragment molecular orbital calculations on large scale systems containing heavy metal atom. *Chemical Physics Letters*. **427(1–3)**: 159–165.
- Jansen, M. (2005). Effects of relativistic motion of electrons on the chemistry of gold and platinum. *Solid State Sciences*. **7(12)**: 1464–1474.
- Jorgensen, W.L., Chandrasekhar, J., Madura, J.D., Impey, R.W. & Klein, M.L. (1983). Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of Chemical Physics*. **79(2)**: 926–935.
- Kitaura, K., Ikeo, E., Asada, T., Nakano, T. & Uebayasi, M. (1999). Fragment molecular orbital method: an approximate computational method for large molecules. *Chemical Physics Letters*. **313(3–4)**: 701–706.
- Lee, C., Yang, W. & Parr, R.G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*. **37(2)**: 785–789.
- Liu, F., Wang, L., Wang, H., Yuan, L., Li, J., Brash, J.L. & Chen, H. (2015). Modulating the activity of protein conjugated to gold nanoparticles by site-directed orientation and surface density of bound protein. *ACS Applied Materials & Interfaces*. **7(6)**: 3717–3724.
- Martínez, L., Andrade, R., Birgin, E.G. & Martínez, J.M. (2009). PACKMOL: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations. *Journal of Computational Chemistry*. **30(13)**: 2157–2164.
- McWeeny, R. & Diercksen, G. (1968). Self-consistent perturbation theory. II. Extension to open shells. *The Journal of Chemical Physics*. **49(11)**: 4852–4856.
- Miehlich, B., Savin, A., Stoll, H. & Preuss, H. (1989). Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chemical Physics Letters*. **157(3)**: 200–206.
- Miessler, G.L., Fischer, P.J. & Tarr, D.A. (2014). *Inorganic Chemistry* (5th ed.). Upper Saddle River. Pearson Education, Inc.
- Møller, C. & Plesset, M.S. (1934). Note on an approximation treatment for many-electron systems. *Physical Review*. **46(7)**: 618–622.
- Okiyama, Y., Fukuzawa, K., Komeiji, Y. & Tanaka, S. (2020). Taking water into account with the fragment molecular orbital method. In Heifetz, A. (ed). *Quantum Mechanics in Drug Discovery*. Springer. New York. pp. 105–122.
- Pacios, L.F. & Christiansen, P.A. (1985). Ab initio relativistic effective potentials with spin-orbit operators. I. Li through Ar. *The Journal of Chemical Physics*. **82**: 2664–2671.
- Parolo, C., de la Escosura-Muñiz, A. & Merkoçi, A. (2013). Enhanced lateral flow immunoassay using gold nanoparticles loaded with enzymes. *Biosensors and Bioelectronics*. **40(1)**: 412–416.

- Pearson, R.G. (1988). Absolute electronegativity and hardness: application to inorganic chemistry. *Inorganic Chemistry*. **27**(4): 734–740.
- Pople, J.A. & Nesbet, R.K. (1954). Self-consistent orbitals for radicals. *The Journal of Chemical Physics*. **22**(3): 571–572.
- Pritchard, B.P., Altarawy, D., Didier, B., Gibsom, T. D. & Windus, T.L. (2019). A new basis set exchange: an open, up-to-date resource for the molecular sciences community. *Journal of Chemical Information and Modeling*. **59**: 4814–4820.
- Roothaan, C. C. J. (1951). New developments in molecular orbital theory. *Reviews of Modern Physics*. **23**(2): 69–89.
- Ross, R.B., Powers, J.M., Atashroo, T., Ermler, W. C., LaJohn, L.A. & Christiansen, P.A. (1990). Abinitiorelativistic effective potentials with spin-orbit operators. IV. Cs through Rn. *The Journal of Chemical Physics*. **93**: 6654–6670.
- Ruiz, G., Tripathi, K., Okyem, S. & Driskell, J.D. (2019). pH impacts the orientation of antibody adsorbed onto gold nanoparticles. *Bioconjugate Chemistry*. **30**(4): 1182–1191.
- Schuchardt, K.L., Didier, B.T., Elsethagen, T., Sun, L., Gurumoorthi, V., Chase, J., Li, J. & Windus, T.L. (2007). Basis set exchange: a community database for computational sciences. *Journal of Chemical Information and Modeling*. **47**: 1045–1052.
- Schwerdtfeger, P. (2002). Relativistic effects in properties of gold. *Heteroatom Chemistry*. **13**(6): 578–584.
- Spampinato, V., Parracino, M.A., La Spina, R., Rossi, F. & Ceccone, G. (2016). Surface analysis of gold nanoparticles functionalized with thiol-modified glucose sams for biosensor applications. *Frontiers in Chemistry*. **4**: 1–12.
- Spitznagel, G.W., Clark, T., Schleyer, P. von R. & Hehre, W.J. (1987). An evaluation of the performance of diffuse function-augmented basis sets for second row elements, Na-Cl. *Journal of Computational Chemistry*. **8**: 1109–1116.
- Su, P. & Li, H. (2009). Energy decomposition analysis of covalent bonds and intermolecular interactions. *The Journal of Chemical Physics*. **131**(1): 014102.
- Sulaiman, G.M., Waheeb, H.M., Jabir, M.S., Khazaal, S.H., Dewir, Y.H. & Naidoo, Y. (2020). Hesperidin loaded on gold nanoparticles as a drug delivery system for a successful biocompatible, anti-cancer, anti-inflammatory and phagocytosis inducer model. *Scientific Reports*. **10**(1): 9362.
- Sure, R. & Grimme, S. (2013). Corrected small basis set Hartree-Fock method for large systems. *Journal of Computational Chemistry*. **34**(19): 1672–1685.
- Tran, M., DePenning, R., Turner, M. & Padalkar, S. (2016). Effect of citrate ratio and temperature on gold nanoparticle size and morphology. *Materials Research Express*. **3**(10): 105027.
- Turkevich, J., Stevenson, P.C. & Hillier, J. (1951). A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discussions of the Faraday Society*. **11**: 55.
- Wang, P., Shi, R., Su, Y., Tang, L., Huang, X. & Zhao, J. (2019). Hydrated sodium ion clusters [Na+(H₂O)_n (n = 1–6)]: an ab initio study on structures and non-covalent interaction. *Frontiers in Chemistry*. **7**: 624.
- Zhang, S., Moustafa, Y. & Huo, Q. (2014). Different interaction modes of biomolecules with citrate-capped gold nanoparticles. *ACS Applied Materials & Interfaces*. **6**(23): 21184–21192.
- Zhao, Y. & Truhlar, D.G. (2006a). Comparative DFT study of van der Waals complexes: rare-gas dimers, alkaline-earth dimers, zinc dimer, and zinc-rare-gas dimers. *The Journal of Physical Chemistry A*. **110**(15): 5121–5129.
- Zhao, Y. & Truhlar, D.G. (2006b). Density functional for spectroscopy: no long-range self-interaction error, good performance for rydberg and charge-transfer states, and better performance on average than B3LYP for ground states. *The Journal of Physical Chemistry A*. **110**(49): 13126–13130.