



SENYAWA AKTIF PENGHAMBAT ENZIM *Mycobacterium tuberculosis* SHIKIMATE KINASE (MtSK) DARI SUMBER DAYA MIKROBA INDONESIA

EKA SISKI



**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2026**



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

PERNYATAAN MENGENAI TESIS DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis dengan judul “Senyawa Aktif Penghambat Enzim *Mycobacterium tuberculosis* Shikimate Kinase (*MtSK*) dari Sumber Daya Mikroba Indonesia” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Juli 2026

Eka Siska
G4501231004

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



RINGKASAN

EKA SISKA. Senyawa Aktif Penghambat Enzim *Mycobacterium tuberculosis* Shikimate Kinase (*MtSK*) dari Sumber Daya Mikroba Indonesia. Dibimbing oleh NOVRIYANDI HANIF, GUSTINI SYAHBIRIN, dan ERWAHYUNI ENDANG PRABANDARI.

Kemunculan strain *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) yang resisten terhadap berbagai obat (RR-TB, MDR-TB dan XDR-TB) mendesak penemuan kerangka molekul terapeutik baru yang menargetkan jalur esensial spesifik, salah satunya adalah enzim *Mycobacterium tuberculosis* Shikimate Kinase (*MtSK*). Penelitian ini berhasil menemukan dan mengidentifikasi inhibitor baru terhadap *MtSK* melalui penapisan 3480 ekstrak mikroba. Pemurnian yang dipandu bioasai (*bioassay-guided fractionation*) terhadap kultur kapang *Cosmospora* sp. BioMCC-f.T-7332 menghasilkan dua senyawa golongan didepsida TPI-1 (**1**) dan TPI-2 (**2**) yang diperoleh dalam bentuk campuran tak dapat dipisahkan (*inseparable mixture*). Struktur molekul senyawa **1** dan **2** dielusidasi secara komprehensif menggunakan data HRMS dan NMR (1D dan 2D) serta perbandingan dengan data pustaka.

Evaluasi aktivitas biologis mengungkap bahwa campuran senyawa **1** dan **2** menunjukkan aktivitas inhibisi sangat baik terhadap enzim *MtSK* dengan nilai $IC_{50} = 1,49 \pm 0,17 \mu\text{g/mL}$. Namun, aktivitas ini mengalami penurunan pada tingkat seluler terhadap *Mycobacterium bovis* BCG ($EC_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$) karena kendala penetrasi senyawa dalam menembus lapisan tebal dinding sel mikobakterium. Campuran senyawa **1** dan **2** tidak memiliki efek sitotoksitas terhadap sel MCF-7 ($CC_{50} = 121,4 \pm 8,2 \mu\text{g/mL}$).

Untuk memvalidasi mekanisme aksi terhadap enzim *MtSK*, penambatan molekuler (*molecular docking*) menunjukkan interaksi yang sangat kuat di dalam sisi aktif enzim *MtSK*. Senyawa campuran ini menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi pada struktur kristal enzim *MtSK* (PDB: 2IYW) dengan energi bebas ikatan (ΔG) mencapai $-8,64 \pm 0,05 \text{ kcal/mol}$ mendukung hasil eksperimen uji bioasai terhadap enzim *MtSK*.

Sebagai kesimpulan, senyawa **1** (TPI-1) dan **2** (TPI-2) adalah senyawa aktif kelas baru terhadap enzim *MtSK* yang memiliki *scaffold* didepsida. Senyawa **1** dan **2** tidak memiliki efek samping sitotoksitas sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut. Modifikasi struktur diharapkan dapat meningkatkan kemampuan aktivitas biologis dan kemampuan senyawa dalam menembus dinding sel sehingga menjadi kandidat obat anti-TB generasi baru.

Kata kunci: didepsida, enzim *Mycobacterium tuberculosis* shikimat kinase, elusidasi struktur, kapang, tuberculosis

SUMMARY

EKA SISKI. Active Compounds Inhibiting the Enzyme *Mycobacterium tuberculosis* Shikimate Kinase (*MtSK*) from Indonesian Microbial Resources. Supervised by NOVRIYANDI HANIF, GUSTINI SYAHBIRIN, and ERWAHYUNI ENDANG PRABANDARI.

The emergence of drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), including *Rifampicin-Resistant Tuberculosis* (RR-TB), *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB), and *Extensively Drug-Resistant Tuberculosis* (XDR-TB), has created an urgent need for the discovery of novel therapeutic scaffolds targeting essential bacterial pathways. One such target is *Mycobacterium tuberculosis* shikimate kinase (*MtSK*). In this study, novel *MtSK* inhibitors were discovered and identified through the screening of 3,480 microbial extracts. Bioassay-guided fractionation of the culture of the fungus *Cosmospora* sp. BioMCC-f.T-7332 led to the isolation of two dipeptide compounds, TPI-1 (**1**) and TPI-2 (**2**), obtained as an inseparable mixture. The molecular structures of compounds **1** and **2** were comprehensively elucidated using high-resolution mass spectrometry (HRMS), one- and two-dimensional nuclear magnetic resonance (NMR) (1D and 2D NMR) spectroscopy, and comparison with published data.

Biological evaluation revealed that the inseparable mixture of compounds **1** and **2** exhibited potent inhibitory activity against *MtSK*, with an IC_{50} value of $1.49 \pm 0.17 \mu\text{g/mL}$. However, its activity was markedly reduced at the cellular level against *Mycobacterium bovis* BCG ($EC_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$), most likely due to the limited penetration of the compounds through the thick mycobacterial cell wall. In addition, the mixture showed no cytotoxic effects toward MCF-7 cells, with a CC_{50} value of $121.4 \pm 8.2 \mu\text{g/mL}$.

To validate the mechanism of action against *MtSK*, molecular docking analysis demonstrated strong interactions between the compound mixture and the enzyme active site. The mixture exhibited the highest binding affinity toward the *MtSK* crystal structure (PDB ID: 2IYW), with a binding free energy (ΔG) of $-8.64 \pm 0.05 \text{ kcal/mol}$, supporting the experimental findings from the enzyme bioassay.

In conclusion, compounds **1** (TPI-1) and **2** (TPI-2) represent a new class of *MtSK* inhibitors possessing a dipeptide scaffold. These compounds exhibited no significant cytotoxicity and therefore represent promising lead compounds for further development. Structural optimization is expected to improve both their biological activity and their ability to penetrate the mycobacterial cell wall, thereby enhancing their potential as next-generation anti-tuberculosis drug candidates.

Keywords: dipeptides; *Mycobacterium tuberculosis* shikimate kinase enzyme; structure elucidation; fungus; tuberculosis.



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2026
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.

SENYAWA AKTIF PENGHAMBAT ENZIM *Mycobacterium tuberculosis* SHIKIMATE KINASE (MtSK) DARI SUMBER DAYA MIKROBA INDONESIA

EKA SISK

Tesis
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister pada
Program Studi Kimia

**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2026**



@Hak cipta milik IPB University

IPB University



IPB University
— Bogor Indonesia —

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Tim Penguji pada Ujian Tesis:
Prof. Dr. Dra. Dyah Iswantini, M.Sc.Agr.

Perpustakaan IPB University



Judul Tesis : Senyawa Aktif Penghambat Enzim *Mycobacterium tuberculosis*
Shikimate Kinase (*MtSK*) dari Sumber Daya Mikroba Indonesia
Nama : Eka Siska
NIM : G4501231004

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
Novriyandi Hanif, S.Si., M.Sc., D.Sc.

Pembimbing 2:
Dr. Dra. Gustini Syahbirin, MS.

Pembimbing 3:
Dr. Erwahyuni Endang Prabandari, M.Si.

Diketahui oleh

Ketua Program Studi Kimia:
Prof. Dr. Irmanida Batubara, S.Si., M.Si.
NIP 197508072005012001



Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam:
Dr. Berry Juliandi, S.Si., M.Si.
NIP 197807232007011001

Tanggal Ujian: 20 Juli 2026

Tanggal Lulus:



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah subhaanahu wa ta'ala atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian ini dilaksanakan sejak bulan April 2024 sampai bulan Desember 2024 dengan judul “Senyawa Aktif Penghambat Enzim *Mycobacterium tuberculosis* Shikimate Kinase (MtSK) dari Sumber Daya Mikroba Indonesia”.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para pembimbing Novriyandi Hanif, SSi, MSc, DSc., Dr. Dra. Gustini Syahbirin, MS., dan Dr. Erwahyuni Endang Prabandari, MSi., yang telah membimbing dan banyak memberi saran. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada pembimbing, moderator seminar, dan Prof. Dr. Dra. Dyah Iswantini, M.Sc.Agr. sebagai penguji luar komisi pembimbing. Di samping itu, penghargaan penulis sampaikan kepada Danang Waluyo, M.Eng, Rantika Silfarohana, MSi, Aji Wibowo, SSi., dan Titin Ariyani, M.Si. beserta segenap staf Kelompok Riset Drug Discovery and Development, Pusat Riset Vaksin dan Obat, BRIN, yang telah membantu selama pengumpulan data. Tak lupa penulis ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Dr. Mihoko Mori dari Tokyo University of Agriculture and Technology dan Prof. Dr. Tomoyoshi Nozaki dari The University of Tokyo atas dukungan teknis dan konsultasi riset selama pelaksanaan riset ini. Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada ayah, ibu, serta seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, dan kasih sayangnya.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Juli 2026

Eka Siska

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	3
1.4 Manfaat	3
II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Latar Belakang	4
2.2 Pemanfaatan Produk Alam dalam Penemuan Obat	8
2.3 Metoda Penapisan dalam Mencari Kandidat Obat	9
2.4 Isolasi dan Purifikasi Senyawa Aktif dari Bahan Alam	9
2.5 Identifikasi Senyawa Aktif	10
2.6 Karakterisasi Senyawa Aktif	11
III METODE	13
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	13
3.2 Alat dan Bahan	13
3.3 Prosedur Kerja	13
3.4 Analisis Data	19
IV HASIL DAN PEMBAHASAN	20
4.1 Penapisan Inhibitor <i>MtSK</i> dari Ekstrak Mikroba	20
4.2 Kultivasi Isolat Terpilih	24
4.3 Kultur Vegetatif dan Fermentatif	24
4.4 <i>Preliminary Extraction Test</i> (PET)	25
4.5 Ekstraksi	26
4.6 Purifikasi Senyawa Aktif	26
4.7 Elusidasi Struktur Senyawa Aktif	28
4.8 Karakteristik Senyawa Aktif	34
4.9 Korelasi <i>In Silico</i> dan <i>In Vitro</i> : Rasionalisasi Mekanisme Inhibisi	40
V SIMPULAN DAN SARAN	42
5.1 Simpulan	42
5.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	52
RIWAYAT HIDUP	58