

## INTISARI

Peningkatan resistensi antibiotik yang pesat mengancam efikasi klinis antibiotik yang tersedia dan telah berkontribusi pada meningkatnya angka kematian secara global. Pada ekosistem laut dengan keanekaragaman hayati yang tinggi serta relung ekologi yang khas, merupakan sumber senyawa bioaktif yang sangat menjanjikan. Dalam penelitian ini, *Streptomyces* sp. SV21 yang diisolasi dari teripang menunjukkan aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap *Staphylococcus aureus*. Metode *One Factor at a Time* (OFAT) dan *Response Surface Methodology* dengan desain Box–Behnken (RSM–BBD) digunakan untuk mengoptimalkan kondisi kultur untuk meningkatkan produksi senyawa antibakteri. Profil metabolomik dari ekstrak bakteri dianalisis menggunakan *untargeted* LC–HRMS, sementara karakterisasi genom dilakukan melalui *whole genome sequencing* (WGS) dan dianalisis menggunakan antiSMASH. Kondisi optimal untuk produksi aktivitas antibakteri diperoleh pada suhu inkubasi 29–31°C, pH 7,5–8,2, dan konsentrasi agar 1–1,2% (w/v), sedangkan kondisi optimal untuk menghasilkan *yield* optimal berada pada suhu inkubasi 33–35°C, pH 7–7,5, dan konsentrasi agar 1,6–1,8% (w/v). Analisis LC–HRMS mengidentifikasi tiga senyawa dominan, yakni dinactin, monactin, dan medermycin, dengan profil ekstrak senyawa yang berbeda antara ekstrak hasil optimasi dan kontrol. Selain itu, hasil analisis genom mengidentifikasi 33 *biosynthetic gene clusters* (BGCs), dengan 17 klaster menunjukkan tingkat kemiripan yang rendah hingga belum diketahui. Temuan ini menegaskan potensi *Streptomyces* sp. SV21 sebagai sumber kandidat agen antibakteri baru serta memberikan landasan bagi upaya penemuan obat pada masa mendatang.

Kata kunci: Senyawa antibakteri, *biosynthetic gene clusters* (BGCs), profil senyawa, RSM-Box Behnken desain, *Streptomyces* sp. SV21.

## ABSTRACT

The rapid escalation of antibiotic resistance threatens the clinical efficacy of current antibiotics and has contributed to increasing global mortality rates. The marine ecosystem, with its high biodiversity and unique ecological niches, represents a promising source of bioactive compounds. In this study, *Streptomyces* sp. SV21, isolated from sea cucumbers, exhibited significant antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*. The One Factor at a Time (OFAT) method and Response Surface Methodology with a Box–Behnken Design (RSM–BBD) were implemented to optimize culture conditions for antibacterial compound production. Metabolomic profiling of the bacterial extract with optimized culture conditions was conducted through untargeted liquid chromatography–high-resolution mass spectrometry (LC–HRMS), while genomic analysis was performed using whole-genome sequencing (WGS) and was subsequently analyzed with antiSMASH. The optimal production conditions for antibacterial activity were at an incubation temperature of 29–31 °C, pH 7.5–8.2, and an agar concentration of 1–1.2% (w/v), while the yield-optimal conditions were at an incubation temperature of 33–35 °C, pH 7–7.5, and an agar concentration of 1.6–1.8% (w/v). LC–HRMS analysis identified three major compounds: dinactin, monactin, and medermycin, within the differing metabolite profiles between the optimized extract and the control. In addition, genome mining revealed 33 biosynthetic gene clusters (BGCs), with 17 clusters showing unknown or low similarity. These results highlight the potential of *Streptomyces* sp. SV21 as a valuable source of novel antibacterial agents and provide a foundation for future drug discovery efforts.

**Keywords:** Antibacterial activity, biosynthetic gene clusters (BGCs), profile compound, RSM-Box Behnken design, *Streptomyces* sp. SV21.