

Clovibactin : Studi Literatur Antibiotik Baru yang Diharapkan dapat Mengatasi Resistensi

Clovibactin: A Literature Review of a New Antibiotic Expected to Overcome Resistance

Wulida Nuril Fajriyah¹, Zamrotul Izzah^{2*}, Eko Budi Koendhori³, Afifah Listiadewi¹, Melisa Nur Diniyah¹

¹Program Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Departemen Farmasi Praktis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

³Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Article Info	ABSTRAK
<p>Article history: Received 09 09, 2025 Revised 10 22, 2025 Accepted 11 28, 2025</p>	<p>Review ini mengkaji tentang Clovibactin sebagai antibiotik baru yang diisolasi dari sampel tanah di negara bagian North Carolina. Clovibactin mengandung delapan residu depsiptida yang terdiri dari cincin makrolakton dan <i>linear tail</i>. Antibiotik ini aktif melawan bakteri gram positif, termasuk patogen manusia yang resisten terhadap obat seperti <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>, <i>Vancomycin-resistant enterococci</i>, dan <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Review ini bertujuan untuk mengkaji aktivitas clovibactin terhadap <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Artikel yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris dari database Scencedirect, Google Scholar, dan PubMed digunakan dalam studi ini. Strategi pencarian didasarkan pada kata kunci (clovibactin) OR (Novo29) AND (<i>multidrug resistance</i>) OR (<i>superbug</i>) AND (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>). Tiga artikel original research yang membahas penemuan antibiotik baru Clovibactin dan resistensi antibiotik, diterbitkan antara tahun 2015 hingga 2025, telah melalui proses review untuk analisis lebih lanjut. Clovibactin bekerja dengan cara menghambat semua reaksi biosintesis dinding sel yang mengkonsumsi lipid I, lipid II, lipid III wall teichoic acid atau <i>undecaprenyl-pyrophosphate</i> (C55PP). Clovibactin tidak menunjukkan sitotoksitas terhadap sel <i>National Institute of Health/3T3</i> (NIH/3T3) dan HepG2 pada mamalia dengan dosis 100 µg/mL. Clovibactin memiliki sifat bakterisidal pada bakteri gram positif. Clovibactin memiliki konsentrasi penghambatan minimal 0,5-1 µg/mL pada <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sehingga memiliki kemampuan bakterisidal yang baik dengan toksisitas yang rendah.</p>
<p>Kata kunci Clovibactin Antibiotik Resisten obat Bakteri</p> <p>Keywords: Clovibactin Antibiotic Drug resistant Bacteria</p>	<p style="text-align: center;">ABSTRACT</p> <p><i>This review discusses about that Clovibactin is a new antibiotic isolated from soil samples in the state of North Carolina. Clovibactin contains eight depsiptide residues consisting of a macrolactone ring and a linear tail. This antibiotic is active against gram-positive bacteria, including drug-resistant human pathogens such as Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Vancomycin-resistant enterococci, dan Mycobacterium.tuberculosis. This review aims to assess the activity of clovibactin against Mycobacterium tuberculosis. Articles published in English from the Scencedirect, Google Scholar, and PubMed databases were used in this study. The search strategy was based on the keywords (clovibactin) OR (Novo29) AND (multidrug resistance) OR (superbug) AND (Mycobacterium tuberculosis) Three original research articles discussing the discovery of the new antibiotic Clovibactin and antibiotic resistance, published between 2015 and 2025, have undergone a review process for further analysis.. Clovibactin works by inhibiting all cell wall biosynthesis reactions that consume lipid I, lipid II, lipid III wall teichoic acid or undecaprenyl-pyrophosphate (C55PP). Clovibactin showed no cytotoxicity to National Institute of Health/3T3 and HepG2 cells in mammals at a dose of 100 µg/mL. Clovibactin has bactericidal properties on gram-positive bacteria. Clovibactin has an MIC of 0.5-1 µg/mL on M.tuberculosis so it has good bactericidal efficacy with low toxicity.</i></p>

Corresponding Author:

Zamrotul Izzah

Departemen Farmasi Praktis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga

Jl. Mulyorejo, Mulyorejo, Kec. Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur, 60115

email: zamrotulizzah@ff.unair.ac.id

This is an open-access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Journal homepage: <http://jfi.setiabudi.ac.id>



1. PENDAHULUAN

Pengenalan dan penggunaan antibiotik dimulai dengan penggunaan penisilin dan streptomisin sekitar tahun 1940 [1]. Penggunaan antibiotik tersebut memberikan efektivitas pada penyembuhan penyakit infeksi bakteri. Namun, penggunaan antibiotik yang tidak tepat merupakan salah satu pendorong utama resistensi antibiotik di seluruh dunia [2]. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan resistensi antibiotik akan menyebabkan lebih dari 10 juta kematian per tahun pada tahun 2050 jika tidak ada langkah efektif untuk mengatasi masalah ini [3].

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) merupakan penyebab utama kematian infeksi di seluruh dunia. Pengobatan yang saat ini direkomendasikan untuk infeksi Mtb sensitif obat adalah regimen kemoterapi intensif selama 2 bulan dengan empat antibiotik lini pertama yaitu rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol yang diikuti dengan fase lanjutan selama 4 hingga 6 bulan yang terdiri dari rifampisin dan isoniazid. Kepatuhan pasien yang buruk karena pengobatan yang berkepanjangan dan efek samping toksik dari obat-obat ini telah menyebabkan munculnya strain Mtb yang resisten terhadap banyak obat dan resisten terhadap obat secara ekstensif. Multiresisten dan resisten terhadap obat menggaris bawahi perlunya pilihan pengobatan baru [4], [5].

Clovibactin (Novo29) adalah antibiotik baru yang diisolasi dari sampel tanah di negara bagian North Carolina, Amerika. Novo29 mengandung delapan residu depsi-peptida yang terdiri dari cincin makrolakton dan linier tail. Obat ini aktif melawan bakteri gram positif, termasuk patogen manusia yang resisten terhadap obat seperti *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Vancomycin-resistant enterococci* (VRE), dan *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) [6]. Penemuan clovibactin sebagai antibiotik baru yang diharapkan dapat mengatasi resistensi terhadap berbagai obat, membuat banyak peneliti melakukan pengujian aktivitas antibiotik baru clovibactin terhadap Mtb, sehingga belum ada laporan resmi mengenai peredarannya di pasar atau penggunaannya klinis di Indonesia maupun secara global.

Review ini bertujuan untuk mengkaji aktivitas clovibactin terhadap Mtb. Oleh karena itu, review ini menjadi penting sebagai dasar ilmiah bagi penelitian lanjutan untuk pengembangan terapi TB resisten obat.

2. METODE

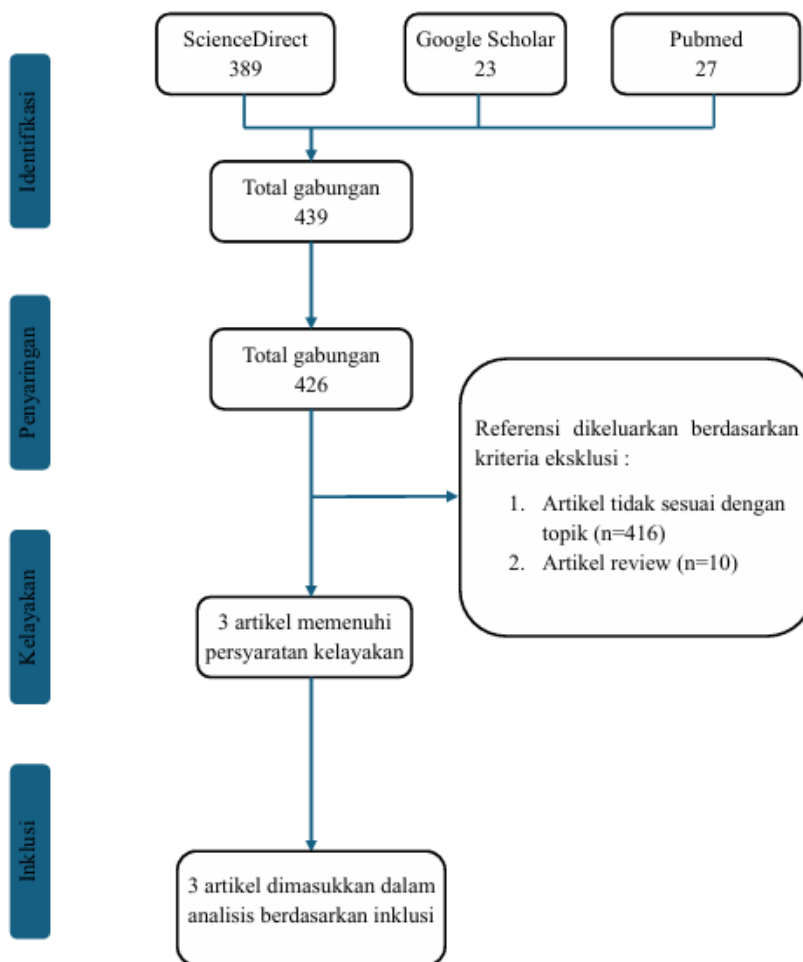
Penelusuran pustaka dilakukan berdasarkan artikel yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris. Artikel diambil dari database: ScienDirect, Google Scholar dan PubMed. Strategi pencarian kami didasarkan pada kata kunci (clovibactin) OR (Novo29) AND (multidrug resistance) OR (superbug) AND (*Mycobacterium tuberculosis*). Kriteria inklusi adalah artikel *original research* yang membahas penemuan antibiotik baru dan resistensi antibiotik yang diterbitkan pada tahun 2015 hingga 2025. Kriteria eksklusi adalah artikel berupa review. Proses pemilihan dan identifikasi dalam penyusunan artikel menggunakan metode PRISMA.

3. HASIL

Pencarian jurnal menggunakan beberapa database. Dari 439 artikel, menyisakan 13 artikel untuk penyaringan artikel yang membahas penemuan antibiotik baru



clovibactin dan resistansi antibiotik yang diterbitkan pada tahun 2015 – 2025. Sebanyak 10 artikel berupa review. Secara keseluruhan, 3 artikel yang digunakan dalam studi (Gambar 1).



Gambar 1. Flowchart PRISMA

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi mekanisme kerja serta efektivitas senyawa antimikroba baru dalam menghambat pertumbuhan bakteri patogen. Terdapat beberapa hasil penelitian terkait mekanisme kerja dan efektivitas dari clovibactin tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Mekanisme dan Efektivitas Antibiotik Clovibactin

Referensi	Desain Penelitian	Mekanisme	Efektivitas
Hernandez et al., 2025	In Silico	Mengganggu dinding sel sintesis	Afinitas pengikatan yang kuat terhadap lipid II, energi ikat sebesar -16,73 kkal/mol
Kromberger et al., 2023	Eksperimental kimia dan biologi molekuler	Mengikat prekursor dinding sel bakteri (lipid II) melalui cincin makrolaktonnya	Clovibactin alami dan sintetis menunjukkan aktivitas antibiotik yang signifikan terhadap bakteri Gram-positif (Bacillus subtilis dan



Referensi	Desain Penelitian	Mekanisme	Efektivitas
Shukla et al., 2023	Eksperimental terpadu yang melibatkan isolasi dan karakteristik antibiotik	Menghambat biosintesis dinding sel dengan menargetkan gugus pirofosfat (pyrophosphate, PPI) dari prekursor penting dinding sel peptidoglikan seperti C55PP, lipid I dan lipid II.	Staphylococcus epidermidis) dengan nilai MIC rendah yaitu 0,125-0,25 µg/mL. clovibactin pada konsentrasi 1 kali MIC dan 5 kali MIC dapat secara signifikan menurunkan jumlah koloni bakteri dari waktu ke waktu, dengan efektivitas pembunuhan yang lebih baik dibandingkan vancomycin

4. PEMBAHASAN

Penemuan Clovibactin

Sekitar 99% dari seluruh spesies yang ada di lingkungan tanpa proses kultur terlebih dahulu menjadi sumber antibiotik baru yang sangat menjanjikan [7]. Penggunaan antibiotik tersebut memberikan efektivitas pada penyembuhan penyakit infeksi yang terjadi pada saat itu. Pengembangan antibiotik yang spesifik dapat digunakan untuk terapi infeksi kronis dalam jangka waktu panjang sehingga memberikan dampak yang signifikan dalam kesehatan [8]. Oleh karena itu terus dikembangkan penemuan mengenai antibiotik baru.

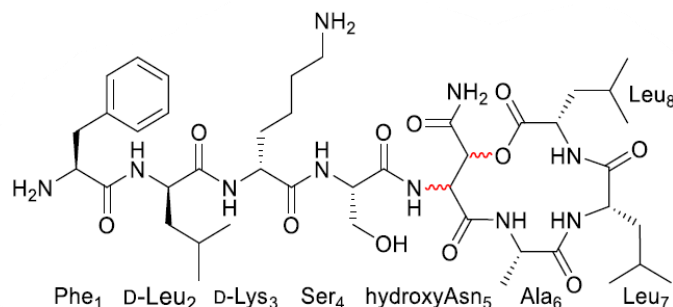
Bakteri dan spora yang terdapat di lingkungan memerlukan waktu inkubasi yang cukup lama untuk memulai pertumbuhan secara *in vitro*. Untuk memicu pertumbuhan *actinomycetes* dan pembentukan sporanya, tanah diinkubasi pada suhu 65°C selama 30 menit, kemudian diencerkan dan ditanam pada media dalam plat mikrotiter hingga menghasilkan konsentrasi sekitar ≤ 1 sel per sumuran. Pengamatan sumuran dilakukan menggunakan mikroskop stereo dengan perbesaran 50 kali pada minggu ke-1, 2, 4, 8, 12, dan 16. Koloni yang terbentuk kemudian disubkultur dan disaring pada media agar nutrisi yang telah dilapisi *Staphylococcus aureus*. Sampel tanah berpasir yang digunakan berasal dari wilayah Carolina Utara. dan isolat yang diperoleh menunjukkan kesamaan dengan *Eleftheria terrae* [1].

Fermentasi yang dilakukan terhadap *E. terrae ssp. Carolina* menghasilkan ekstrak yang kemudian dipisahkan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) dan diisolasi berdasarkan aktivitas biologis melalui uji bioassay. Proses ini menghasilkan fraksi senyawa dengan massa unik sebesar 903,5291 [M+H]⁺ yang dianalisis menggunakan perangkat lunak antibase. Identifikasi struktur senyawa dilakukan melalui kombinasi spektrometri massa dan spektroskopi NMR, yang mengungkap bahwa senyawa tersebut merupakan dispeptida baru yang kemudian dinamakan clovibactin. Clovibactin memiliki dua asam amino D dalam bagian N-terminal yang linier serta mengandung residu D-3-hidroksiasparagin. Struktur molekul ini menunjukkan kemiripan dengan depsipectida teixobactin [9].



Klaster gen yang berperan dalam biosintesis clovibactin berhasil diidentifikasi melalui analisis sekuensing genom secara keseluruhan, yang mencakup dua gen *nonribosomal peptide synthetase* (NRPS), yaitu cloA dan cloB, serta gen transporter (cloC) dan enzim tailoring (cloD). Jalur biosintetik clovibactin yang diusulkan melibatkan perakitan delapan asam amino kanonik dengan tiga proses epimerisasi yang dikatalisis oleh domain kondensasi multifungsi, serta hidroksilasi pada β -Asn⁵ oleh enzim CloD, yang termasuk dalam keluarga dioksigenase TauD/TfdA. Proses hidroksilasi ini berperan penting dalam pembentukan struktur siklik melalui pelepasan dari kompleks NRPS dan pembentukan cincin lakton makrosiklik. Kalimantacin merupakan antibiotik pertama yang berhasil diidentifikasi dari organisme penghasil ini, namun senyawa tersebut tidak menunjukkan aktivitas terhadap *Bacillus subtilis*, meskipun ekstrak kasar menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap spesies tersebut [10]. Pemeriksaan lebih lanjut terhadap ekstrak tersebut mengarah pada isolasi clovibactin, meskipun dalam jumlah yang lebih sedikit dibandingkan kalimantacin. Untuk mempermudah proses isolasi clovibactin, operon kalimantacin kemudian dinaktivasi [11].

Identifikasi terhadap ekstrak lainnya mengungkapkan adanya aktivitas antibakteri terhadap *Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus*. Peningkatan fluks metabolisme untuk menghasilkan senyawa baru dan menyederhanakan isolasi dilakukan sebagai upaya dalam mengganggu gen yang bertanggung jawab atas produksi kalimantacin [9]. Clovibactin, sebuah depsipeptida yang mengandung ikatan ester dalam struktur peptidanya, memiliki cincin makrolakton yang menyerupai bentuk mahkota, terbentuk dari delapan residu asam amino (Gambar 1). Residu-residu penting dalam struktur ini meliputi Phe¹, D-Leu², Ser⁴, D-Hyn⁵, Leu⁷, dan Leu⁸, yang semuanya berkontribusi signifikan terhadap aktivitas antibakterinya [6].



Gambar 2. Struktur Clovibactin [6]

Clovibactin merupakan antibiotik yang menunjukkan aktivitas bakterisidal dan antibakteri terhadap berbagai patogen gram positif, seperti pada strain MRSA dan Mtb. Clovibactin memiliki kemampuan lisis yang kuat pada kultur sel begitu juga teixobactin yang bersifat bakterisidal dan menginduksi lisis [9]. Konsentrasi minimum untuk membunuh bakteri *Staphylococcus aureus* dua kali lipat dari konsentrasi penghambatan minimum (MIC) [12]. MIC clovibactin ditentukan dengan mikrodilusi dalam media cair terhadap strain tertentu dan bakteri patogen. *Staphylococcus aureus* resisten menengah glikopeptida (GISA), *Staphylococcus aureus* yang sensitif terhadap methisilin (MSSA), *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA), *Staphylococcus aureus*



resisten menengah vankomisin (VISA), *Enterococcus* yang resisten terhadap vankomisin (VRE) tercantum pada tabel 1 [9].

Tabel 2. Aktivitas antibiotik clovibactin [9]

Strain	MIC (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i>	
NCTC 8325-4 (MSSA)	0,5-1
ATCC 29213 (MSSA)	0,5-1
ATCC 700699 (GISA)	1-2
NRS71 (Epidemic MRSA)	1
NRS108 (MRSA, also synergidR)	1
ATCC 33591 (MRSA)	1-2
Mu50 (VISA)	2
SG511	0,125
HG001	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
ATCC 35982 (<i>mecA</i> positive)	0,5
NRS8 (<i>mecA</i> positive)	0,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
NRS9 (<i>mecA</i> positive)	1
NRS69 (<i>mecA</i> positive)	0,5
Other gram-positif	
<i>Enterococcus faecium</i> BM4147 (VRE) (<i>aac(6')-Ie-aph-(2')</i>)	0,5-1
<i>E. faecalis</i> ATCC 51299 (VRE)	0,5-2
<i>Bacillus subtilis</i> 1A1	1-2
<i>B. subtilis</i> 168 DSM 23778	2
<i>B. anthracis</i> Sterne	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC10813	0,25-0,5
<i>S. pyogenes</i> ATCC19615	0,25-0,5
<i>S. warneri</i> NRS138	1
<i>Mycobacterium smegmatis</i> MC2 155	2
<i>M. tuberculosis</i> MC2 6020	0,5-1
Gram-negative	
<i>Haemophilus influenzae</i> SJ7	2
<i>Escherichia coli</i> K12	64
<i>E. coli</i> WO153 (AB1157: <i>asmB1</i> <i>ΔtolC:kan</i>)	1-2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA-01	>128

Clovibactin menjadi kandidat antibiotik yang potensial karena dapat membunuh patogen resisten terhadap obat tanpa resistensi yang terdeteksi [6], bekerja pada dinding sel dan memiliki sifat bakterisidal yang baik [10], [13]. Selain itu, clovibactin aktif melawan bakteri gram positif, seperti *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *M. tuberculosis*, dan *B. subtilis* [6].

Pemeriksaan antibiotik clovibactin secara *in vivo* menunjukkan aktivitas antimikroba yang baik dengan toksisitas yang rendah. Clovibactin tidak menunjukkan toksisitas terhadap sel NIH/3T3 dan HepG2 pada mamalia dengan dosis 100 µg/mL [9]. Clovibactin diberikan secara intravena kepada tikus dalam dosis tunggal hingga 40 mg/kgBB. Hasil pengujian menunjukkan tolerabilitas yang baik. Pengambilan sampel



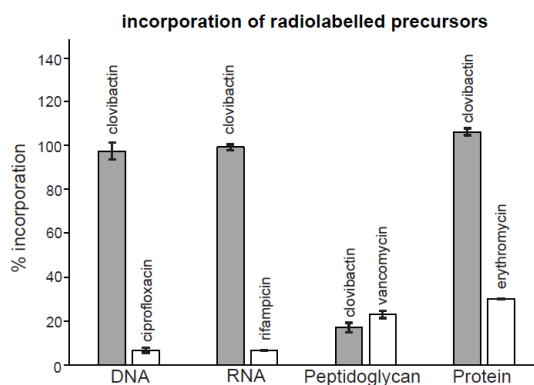
darah dilakukan pada berbagai interval waktu, diikuti dengan analisis kadar clovibactin dalam plasma menggunakan metode LC-MS/MS. Parameter farmakokinetik selanjutnya dihitung dengan menggunakan perangkat lunak Watson LIMS [9].

Profil farmakokinetika clovibactin setelah pemberian dosis, dengan konsentrasi plasma menurun secara eksponensial dalam waktu 8 jam. Konsentrasi puncak (C_{max}) mencapai 219,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, dan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) adalah 2 jam, menunjukkan bahwa clovibactin dieliminasi cukup cepat dari tubuh. Nilai AUC sebesar 31,9 $\mu\text{g}\cdot\text{jam}/\text{mL}$ mencerminkan total paparan obat dalam tubuh. Clovibactin memiliki volume distribusi sebesar 189,8 mL/kg dan laju pembersihan (clearance) 9,4 $\text{mL}/\text{kg}/\text{menit}$. Konsentrasi obat tetap berada di atas ambang MIC untuk *S. aureus* selama 1,5 jam pertama, yang menunjukkan potensi efektivitas antibakteri clovibactin pada rentang waktu tersebut [9].

Identifikasi Target dan Mekanisme Aksi Clovibactin

Tahapan awal dari target identifikasi ini adalah menentukan frekuensi resistensi, mengingat clovibactin merupakan senyawa antibiotik baru. Berdasarkan referensi lain menyatakan bahwa frekuensi resistensi yang diinginkan $<10^{-8}$. Hal ini perlu dilakukan untuk menentukan identifikasi target dengan pengurutan seluruh genom mutan resisten. Hasil yang didapatkan setelah dilakukan percobaan *S. aureus* pada media yang mengandung clovibactin bahkan pada konsentrasi rendah (4xMIC) tidak menghasilkan mutan yang resisten [9]. Sehingga kemungkinan frekuensi resistensi obat menjadi $<10^{-10}$ [12].

Penentuan jalur biosintesis clovibactin untuk menghambat bakteri melalui percobaan penggabungan ke dalam biosintesis *S. aureus* - DNA, RNA, protein, dan peptidoglikan. Didapatkan bahwa clovibactin secara khusus mengganggu penggabungan GlcNAc yang radiolabel ke dalam dinding sel, sedangkan DNA, RNA dan biosintesis protein tetap tidak terpengaruh (Gambar 2). Disisi lain juga dilakukan pendekatan secara paralel oleh peneliti menggunakan *strain bioreporter* selektif *B. subtilis* yang diberikan intervensi clovibactin. Ekspresi LacZ secara khusus diinduksi oleh clovibactin dalam *B. subtilis* P_{ypuA} -lacZ, yang mengindikasikan adanya gangguan pada biosintesis dinding sel. Clovibactin menunjukkan bahwa dapat berinteraksi langsung dengan afinitas pengikatan yang kuat terhadap lipid II, energi ikat sebesar -16,73 kkal/mol [5], [9]. Energi ikat yang lebih negatif menunjukkan kompleks yang lebih stabil, yang biasanya menunjukkan aktivitas biologis yang lebih baik [5].



Gambar 3. Efek clovibactin pada biosintesis makromolekul bakteri [9]



Sintesis prekursor peptidoglikan lipid II terjadi pada 2 kompartemen yang berbeda dari sel bakteri. Di dalam sitoplasma, gula yang larut membangun UDP-N-asam asetilmuramat pentapeptida (UDP-MurNAc-pp) dan UDP-N-asetilglukosamin (UDP-GlcNAc) akan disintesis dan ditransfer ke lipid *carrier undecaprenyl phosphate* (C55P) untuk kemudian membangun lipid II yang berada di membran ke bagian luar sel dan dimasukkan ke jaringan peptidoglikan. Antibiotik yang memblokir tahap akhir dari biosintesis peptidoglikan, seperti vankomisin, diketahui dapat memicu akumulasi intraselular dari prekursor peptidoglikan UDP-MurNAc-pp. Seperti yang telah diamati pada vankomisin, pengobatan *S. aureus* dengan clovibactin pada konsentrasi yang meningkat menyebabkan akumulasi UDP-MurNAc-pp dalam sitoplasma turunan clovibactin Bodipy-FL (*Boron-dipyrromethene Fluorescein-like*) yang terikat secara khusus pada septum pembelahan sel *staphylococcal*. Saat pra-inkubasi sel dengan teixobactin hampir memblokir pengikatan clovibactin-FL, ini menunjukkan jika kedua senyawa berinteraksi dengan target yang sama [9].

Clovibactin berinteraksi secara spesifik dengan gugus pirofosfat (PPi) yang terdapat pada dinding sel, termasuk C55PP, lipid II, dan lipid III_{WTA}, yang berasal dari jalur biosintesis yang berbeda. Clovibactin berikatan dengan gugus pirofosfat yang ada di dinding sel khususnya C55PP, lipid II dan lipid III_{WTA}, dari jalur biosintesis dinding sel yang berbeda. Clovibactin mengikat ke bagian PPi dari prekursor ini. Secara umum, PPi tampaknya merupakan target yang tidak cocok untuk antibiotik, karena akan dilepaskan dari sel mati bersama dengan nukleosida yang mengandung PPi fosfat, dan umumnya ada di lingkungan. Pada saat yang sama, pirofosfat adalah bagian penting dan tidak dapat mengalami modifikasi dari perantara lipid dinding sel, tidak seperti bagian lain molekul seperti pentapeptida lipid II atau gula yang dapat dimodifikasi, seperti yang ditemukan pada mikobakteri [14]. Selain itu, substitusi D-Ala-D-Lac di pentapeptida lipid II adalah mekanisme umum resistensi terhadap vankomisin [15].

Clovibactin mengendap di permukaan membran dan berikatan dengan prekursor dinding sel, dibantu oleh rantai samping leusin di ujung-N yang memfasilitasi partisi ke lokasi target. Senyawa ini menyerang target yang sangat polar (PPi) menggunakan ujung yang paling hidrofobik. membentuk kompleks supramolekul dan mengalami oligomerisasi menjadi struktur fibrilar yang stabil di permukaan membran. Struktur ini diduga terbentuk melalui pengaturan antiparalel clovibactin, dengan ujung-N sebagai domain oligomerisasi, dan menjadi kunci mekanisme penghambatan. Clovibactin juga menunjukkan kemampuan yang sangat baik untuk menyebabkan lisis sel. Menariknya, fibril clovibactin dengan posisi mengambang di atas membran, memiliki fungsi tambahan untuk meniadakan autolysin dari asam teikoat dinding sel lalu menghasilkan lisis [9]. Meskipun telah diketahui bahwa clovibactin secara selektif mengikat PPi, diperlukan studi NMR lanjutan untuk mengungkap mekanisme pengikatan secara detail, dan enzim yang terlibat dalam lisis sel masih belum teridentifikasi [16].

Efek spesifik clovibactin diperlukan uji khusus untuk memvisualisasikan reaksi bakteri temporal. Sistem LiaRS yang merespon antibiotik memengaruhi biosintesis lipid II di dinding sel. LiaRS adalah sistem regulasi dua komponen pada *S. aureus*, yang terdiri dari sensor kinase (LiaS) dan regulator respons (LiaR), dipicu saat bakteri merespons rangsangan lingkungan. LiaRS secara khusus diaktifkan oleh keberadaan antibiotik yang



menargetkan biosintesis lipid II. Uji PliaI-lux mengukur aktivasi LiaRS melalui bioluminesensi, dan clovibactin terbukti memicu respons positif, di mana emisi cahaya menandakan aktivasi promotor LiaI menandakan efek langsungnya terhadap jalur biosintesis lipid II [16], [17].

Untuk memastikan pengaruh clovibactin pada tahap akhir biosintesis dinding sel, dilakukan analisis in vitro guna mengidentifikasi target molekuler dari senyawa ini. Uji dilakukan pada masing-masing jalur biosintesis menggunakan enzim dan substrat yang telah dimurnikan. Hasilnya menunjukkan bahwa clovibactin secara dosis-dependen menghambat seluruh reaksi biosintesis yang melibatkan lipid I, lipid II, lipid IIIWTA, dan *undecaprenyl-pyrophosphate* (C55PP) sebagai substrat, yang menunjukkan pengikatan pada perantara lipid tersebut, bukan melalui penghambatan langsung terhadap aktivitas enzimatik [9]. Clovibactin memiliki aksi selektif terhadap bakteri gram positif seperti Mtb sehingga yang dapat meminimalkan perkembangan resistensi. Hal ini karena clovibactin memiliki mekanisme aksi menghambat sintesis dinding sel bakteri [18], [19].

MIC Clovibactin dan Antibiotik lain dari Bakteri yang Tidak Dikultur

Evaluasi efektivitas clovibactin, dilakukan perbandingan antara clovibactin alami dengan clovibactin sintetis dan epi-clovibactin menggunakan uji MIC yang dapat dilihat pada tabel II [6].

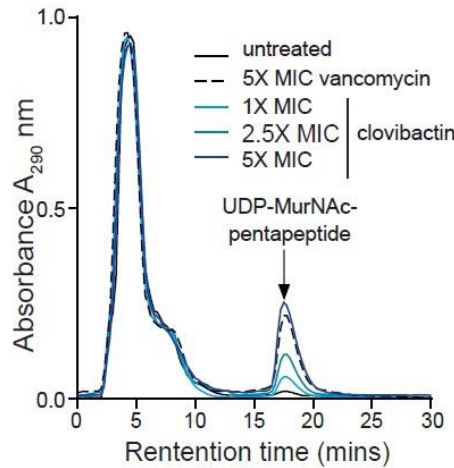
Tabel 3. Nilai MIC dari clovibactin alami, clovibactin sintetis dan epi-clovibactin dalam µg/ ml [6]

Jenis Antibiotik	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Escherichia coli</i>
Clovibactin alami	0,125	0,25	8
Clovibactin sintetis	0,125	0,25	8
epi-clovibactin	>32	>32	>32

Krumberger dkk. (2023) menguji aktivitas antibiotik clovibactin alami, clovibactin sintetis dan epi-clovibactin menggunakan uji MIC terhadap bakteri gram positif, *B. subtilis* dan *S. epidermidis*. Sebagai kontrol negatif digunakan bakteri gram negatif *E. coli*. Clovibactin alami dan Clovibactin sintetis menunjukkan aktivitas antibiotik yang sebanding terhadap bakteri gram positif, dengan nilai MIC 0,125 µg/ mL untuk *B. subtilis* dan 0,25 µg/mL untuk *S. epidermidis*. Disamping itu, ternyata baik clovibactin sintetis dan clovibactin alami juga menunjukkan aktivitas sederhana terhadap *E. coli*, dengan nilai MIC 8 µg/ mL. Sebaliknya, epi-clovibactin tidak menunjukkan aktivitas MIC terhadap bakteri mana pun (> 32 µg/ mL), dengan demikian menunjukkan bahwa stereokimia 2R, 3R dari residu hidroksi-asparagin sangat penting untuk aktivitas antibiotik Clovibactin [6].

Studi dari Shukla et al. (2023) menunjukkan kromatogram hasil analisis HPLC yang memantau akumulasi intraseluler dari prekursor dinding sel yang larut UDP-N *acetyl-muramic acid pentapeptide* (UDP-MurNAc-pp) setelah perlakuan *S. aureus* dengan berbagai konsentrasi clovibactin. Sebagai kontrol, digunakan sel tanpa perlakuan serta sel yang diberi vankomisin pada konsentrasi 5×MIC. Data yang disajikan mewakili hasil representatif dari tiga eksperimen independen.





Gambar 4. Kurva absorbansi dan waktu retensi dari vankomisin dan clovibactin [9]

Berdasarkan gambar 3, puncak yang muncul pada waktu retensi sekitar 18–20 menit menunjukkan akumulasi UDP-MurNAc-pp, yang meningkat seiring dengan bertambahnya konsentrasi clovibactin (1×, 2.5×, dan 5× MIC), dibandingkan dengan sel tanpa perlakuan dan perlakuan dengan vankomisin. Kontrol tanpa perlakuan (garis hitam solid) menunjukkan akumulasi yang sangat rendah, menandakan jalur biosintesis dinding sel berjalan normal. Vankomisin 5× MIC (garis putus-putus) menunjukkan sedikit akumulasi prekursor, mengindikasikan penghambatan sintesis dinding sel. Clovibactin pada berbagai konsentrasi menghasilkan peningkatan bertahap akumulasi UDP-MurNAc-pp, paling tinggi pada 5× MIC (garis biru tua), menandakan penghambatan biosintesis dinding sel secara dosis-dependen.

Studi yang dilakukan oleh Quigley et al. (2020) mengevaluasi toksisitas terhadap lini sel hepatosit HepG2 dan fibroblas embrionik tikus NIH/3T3. Hasil menunjukkan bahwa kitamycobactin tidak menunjukkan aktivitas sitotoksik hingga konsentrasi maksimum yang diuji, yaitu 100 µg/mL. Sebaliknya, amycobactin dan streptomycobactin memiliki nilai konsentrasi toksik 50% (TC₅₀) dalam kisaran 16–32 µg/mL terhadap kedua jenis sel tersebut. Streptomycobactin, dengan nilai MIC sebesar 0,03 µg/mL terhadap *M. tuberculosis*, menunjukkan potensi terapeutik yang tinggi. Sebaliknya, rentang terapeutik amycobactin lebih sempit karena MIC-nya terhadap *M. tuberculosis* berada pada kisaran 4–8 µg/mL. Sedangkan, clovibactin menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap *M. tuberculosis* dengan MIC antara 0,5–1 µg/mL (Tabel III) [4].

Tabel 4. Pengujian antibiotik untuk penghambatan pertumbuhan *M. tuberculosis*, serta penghambatan pertumbuhan mikobakteri patogen lainnya dan beberapa organisme dalam usus [4]

Jenis Antibiotik	M. tuberculosis	Organisme di usus		Sel mamalia	
		<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>	HepG2	NIH/3T3
Streptomycobactin	0,03	32	2	16-32	16-32
Amycobactin	4 - 8	32	32	16-32	16-32
Kitamycobactin	0,06	>64	8	100	>100



Secara keseluruhan, streptomycobactin, amycobactin dan kitamybactin menunjukkan selektivitas yang baik terhadap *M. tuberculosis* dan mikobakteri, dengan toksisitas yang terbatas. Kinetika bakterisidal ditentukan untuk keempat senyawa terhadap *M. tuberculosis* strain mc²6020 dalam fase pertumbuhan eksponensial dan stasioner. Amycobactin bersifat bakteristatik pada fase eksponensial, namun menariknya, senyawa ini cukup bakterisidal (1-log reduction) pada fase stasioner [4]. Clovibactin memiliki kemampuan bakterisidal yang baik dengan toksisitas yang rendah [20].

Amycobactin secara langsung menargetkan sekresi protein oleh *machinery* translokasi Sec yang merupakan produk alami pertama yang menargetkan *machinary* sekresi protein. Amycobactin bersifat bakteristatik terhadap *M. tuberculosis* yang tumbuh secara eksponensial tetapi bersifat bakterisidal terhadap *M. tuberculosis* pada fase stasioner, meskipun umumnya antibiotik lebih efektif terhadap sel yang tumbuh secara aktif [21]. Sementara amycobactin kemungkinan mengganggu sekresi protein esensial pada kedua fase, aktivitas bakterisidalnya pada fase stasioner mungkin disebabkan oleh fenomena "jamming" pada jalur translokasi Sec. Ketika sekresi melalui *machinary* translokasi Sec gagal, translokasi SecY tersumbat oleh peptida linier. yang memicu degradasi sistem transpor Sec secara menyeluruh oleh protease seluler. Proses ini sendiri dapat berakibat fatal bagi sel. Sel yang tumbuh secara eksponensial dapat dengan mudah menggantikan *machinary* Sec yang terdegradasi. Namun, keadaan metabolisme yang menurun dari sel fase stasioner dapat membatasi produksi komponen sekresi Sec baru, yang mengakibatkan bakterisidal oleh amycobactin [4].

Kemampuan *M. tuberculosis* untuk tidak bereplikasi atau bereplikasi secara perlahan, seperti fase stasioner, dianggap sebagai alasan utama yang mendasari kegagalan pengobatan. Senyawa dengan efektivitas terhadap *M. tuberculosis* dalam keadaan tidak bereplikasi atau bereplikasi secara perlahan, seperti amycobactin dan kitamybactin, sangat penting untuk mengurangi durasi pengobatan dan meningkatkan keberhasilan pengobatan [4].

5. KESIMPULAN

Clovibactin merupakan antibiotik baru yang berpotensi menjadi terapi pada resistensi obat. Clovibactin bersifat bakterisidal pada bakteri gram positif dengan menghambat biosintesis dinding sel yang menggunakan lipid I, lipid II, lipid III_{WTA} atau *undecaprenyl-pyrophosphate* (C55PP) sebagai substrat. Clovibactin menunjukkan kemampuan bakterisidal yang baik dengan toksisitas yang rendah.

6. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan apresiasi kepada seluruh pihak yang telah memberikan dukungan serta kontribusi dalam proses penulisan artikel review ini.

REFERENCES

- [1] L. L. Ling *et al.*, "A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance," *Nature*, vol. 517, no. 7535, pp. 455–459, Jan. 2015, doi: 10.1038/nature14098.
- [2] P. M. Ndaki, J. R. Mwanga, M. F. Mushi, E. T. Konje, S. M. Mwita, and S. E. Mshana, "Drivers of inappropriate use of antibiotics among community members in low- and middle-income countries:



- a systematic review of qualitative studies," *BMC Public Health*, vol. 25, no. 1, Dec. 2025, doi: 10.1186/s12889-025-21553-6.
- [3] Sugiah, Fadli, F. Hariati, and K. A. Cendekiawan, "Antibiotics And Bacterial Resistance: A Global Challenge That Needs To Be Addressed," *Pharmacopoeia Pharmacy Journal*, vol. 2, pp. 3047–4469, 2025, doi: <https://doi.org/10.62872/v3yv866>.
- [4] J. Quigley *et al.*, "Novel antimicrobials from uncultured bacteria acting against mycobacterium tuberculosis," *mBio*, vol. 11, no. 4, pp. 1–13, 2020, doi: 10.1128/mBio.01516-20.
- [5] O. Sierra-Hernandez *et al.*, "In Silico Identification of Potential Clovibactin-like Antibiotics Binding to Unique Cell Wall Precursors in Diverse Gram-Positive Bacterial Strains," *Int J Mol Sci*, vol. 26, no. 4, Feb. 2025, doi: 10.3390/ijms26041724.
- [6] M. Krumberger *et al.*, "Synthesis and Stereochemical Determination of the Peptide Antibiotic Novo29," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 88, no. 4, pp. 2214–2220, Feb. 2023, doi: 10.1021/acs.joc.2c02648.
- [7] C. T. Kahrstrom, "A new drug for resistant bugs," *Nature review microbiology*, vol. 13, pp. 126–127, Jan. 2015, Accessed: Jul. 04, 2025. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3429>
- [8] P. Hunter, "Antibiotic discovery goes underground," *EMBO Rep*, vol. 16, no. 5, pp. 563–565, May 2015, doi: 10.15252/embr.201540385.
- [9] R. Shukla *et al.*, "An antibiotic from an uncultured bacterium binds to an immutable target," *Cell*, vol. 186, no. 19, pp. 4059–4073.e27, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.cell.2023.07.038.
- [10] C. D. Fage *et al.*, "The Kalimantacin Polyketide Antibiotics Inhibit Fatty Acid Biosynthesis in *Staphylococcus aureus* by Targeting the Enoyl-Acyl Carrier Protein Binding Site of FabI," *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 59, no. 26, pp. 10549–10556, Jun. 2020, doi: 10.1002/anie.201915407.
- [11] N. Shahsavari *et al.*, "A Silent Operon of *Photobacterium luminescens* Encodes a Prodrug Mimic of GTP," *mBio*, vol. 13, no. 3, Jun. 2022, doi: 10.1128/mbio.00700-22.
- [12] S. S. Adeiza, "Clovibactin and *Staphylococcus aureus*: a new weapon against resistant strains," *GMSHygiene and Infection Control*, vol. 19, pp. 1–9, 2024.
- [13] T. Homma *et al.*, "Dual targeting of cell wall precursors by teixobactin leads to cell lysis," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 60, no. 11, pp. 6510–6517, Nov. 2016, doi: 10.1128/AAC.01050-16.
- [14] S. Mahapatra, H. Scherman, P. J. Brennan, and D. C. Crick, "N glycolylation of the nucleotide precursors of peptidoglycan biosynthesis of *Mycobacterium* spp. is altered by drug treatment," *J Bacteriol*, vol. 187, no. 7, pp. 2341–2347, Apr. 2005, doi: 10.1128/JB.187.7.2341-2347.2005.
- [15] P. J. Stogios and A. Savchenko, "Molecular mechanisms of vancomycin resistance," Mar. 01, 2020, *Blackwell Publishing Ltd*. doi: 10.1002/pro.3819.
- [16] A. M. Perez-Moreno, P. Torres, and J. L. Paris, "Clovibactin: Discovery and antimicrobial mechanism of action," *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 79, no. 8, pp. 2302–2304, Apr. 2024.
- [17] C. M. Kobras, S. M. Morris, T. Mascher, and S. Gebhard, "Application of a *Bacillus subtilis* Whole-Cell Biosensor (PliaI-lux) for the Identification of Cell Wall Active Antibacterial Compounds," *Methods Mol Biol*, vol. 2601, pp. 259–270, 2023.
- [18] W. D. Fiers, M. Craighead, and I. Singh, "Teixobactin and Its Analogues: A New Hope in Antibiotic Discovery," Oct. 13, 2017, *American Chemical Society*. doi: 10.1021/acscinfecdis.7b00108.
- [19] L. J. V. Piddock, "Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by ichip technology?," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 70, no. 10, pp. 2679–2680, Oct. 2015, doi: 10.1093/jac/dkv175.
- [20] D. P. Baquero *et al.*, "Extracellular cytochrome nanowires appear to be ubiquitous in prokaryotes," *Cell*, vol. 186, no. 13, pp. 2853–2864.e8, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.cell.2023.05.012.
- [21] J. Wu, R. Mu, Z. J. Liu, S. C. Lu, and G. Liu, "Scalable total synthesis of a mycobactin T analogue utilizing a novel synthetic and protection strategy," *Organic Chemistry Frontiers*, vol. 6, no. 14, pp. 2467–2470, 2019, doi: 10.1039/c9qo00502a.

