

**ARTIKEL REVIEW : METHIONIN SULFOXIDE REDUKTASI (MSR): FUNGSI, REGULASI, DAN EKSPRESI PADA *Staphylococcus aureus* SERTA KERENTANAN *Staphylococcus aureus* TIPE WILD DAN MUTAN MSR TERHADAP OKSIDAN**

**Nunung Nurjanah, Imam Adi Wicaksono**

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,

Jalan Raya Bandung-Sumedang Km. 21 Jatinangor, Sumedang 45363, Indonesia

Email: nunung9091@gmail.com

**ABSTRAK**

Metionin sulfoksida reduktase (Msr) merupakan gen yang terdapat dalam kromosom *Staphylococcus aureus* terdiri dari 3 gen MsrA (A1, A2, A3) dan 1 gen MsrB. Msr memiliki fungsi yaitu sebagai enzim yang dapat mengembalikan fungsi protein yang terganggu akibat kerusakan yang disebabkan oleh ROS. *Cell-wall active antibiotic* dapat meningkatkan sintesis dua metionin sulfoksida reduktase (MsrA1 dan MsrB) pada *S.aureus*. Metode yang digunakan dalam pengambilan data-data untuk review kali ini yaitu pencarian melalui internet, menggunakan database elektronik PubMed dengan beberapa kata kunci yang berkaitan dengan *Methionine Sulfoxide Reductase*. Jurnal yang digunakan merupakan jurnal periode 10 tahun terakhir. Hasil dari review artikel kali ini dapat disimpulkan bahwa Msr jelas berperan penting dalam memperbaiki kerusakan protein dan memperbaiki stress oksidatif pada *S. aureus* yang disebabkan oleh ROS (*reactive oxygen species*). Selain itu, oksasilin dengan konsentrasi tinggi dapat menginduksi lokus MsrA1/MsrB pada *S. aureus*. Kemudian kekurangan Msr dapat meningkatkan Sintesis MsrB juga meningkatkan kerentanan *S. aureus* terhadap oksidan.

**Kata Kunci:** Metionin sulfoksida reductase, *Staphylococcus aureus*, ROS, Oksasilin.

**ABSTRACT**

*Methionine sulfoxide reductase (Msr) is a gene contained in the chromosome S.aureus consists three gene of MsrA (A1, A2, A3) and one gene MsrB. Msr has a function as an enzyme that can restore protein function was disrupted by damage caused by ROS. Cell-wall active antibiotic can increase two methionine sulfoxide reductase (MsrA1 and MsrB) on S.aureus. the method used in obtaining the data for review this time are search through the internet, used the electronic databases PubMed with some keywords related to methionine sulfoxide reductase. Journal that used is a journal period of ten years ago. The result of this article review conclude that Msr clearly plays an important role in repairing protein damaged and repair oxidative stress in S.aureus that caused by ROS. Additionally, oxacilin with high concentrations can induce locus MsrA/MsrB on S.aureus, and then the MsrA1- deficient S.aureus was shown to possess an elevated level of MsrB.*

**Keywords :** *Methionine sulfoxide reductase, S.aureus , ROS , Oxacilin.*

## PENDAHULUAN

*Staphylococcus* merupakan salah satu bakteri yang dapat menginfeksi manusia, akan tetapi sekitar 30% orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala klinik.<sup>1</sup> Berbagai penyakit yang ditimbulkan *Staphylococcus aureus* mulai dari penyakit kulit ringan seperti folikulitis, impetigo, pneumonia, osteomyelitis, dan endokarditis selulitis ringan hingga penyakit endovaskular yang berbahaya bagi manusia, sedangkan untuk pengobatan penyakit atau infeksi akibat *S. aureus* itu merupakan tantangan besar karena *S. aureus* telah mengembangkan berbagai mekanisme resisten hampir terhadap semua antibiotik yang ada.<sup>2,3</sup> Salah satu antibiotik yang telah resisten adalah metisilin yang dikenal sebagai MRSA (*Methicillin Resisten Staphylococcus aureus*), jika terjadi infeksi oleh MRSA maka penderita membutuhkan perawatan medis yang lebih lama dan mahal bahkan resiko kematian bagi penderita lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi yang disebabkan oleh *S.aureus* sensitive metisilin.<sup>4</sup>

Sebelumnya telah dilaporkan bahwa *S. aureus* yang terpapar oksasilin dan *cell-wall active antibiotic* lain dapat meningkatkan ekspresi MsrA1 dan MsrB. MsrA1 dan MsrB merupakan gen pertama dan kedua dari empat gen yang ditemukan pada *S. aureus*.<sup>5</sup> Spesies bakteri patogen lain yang terpapar ROS (*reactive oxygen species*) oleh sel inang selama proses fagositosis dapat merusak semua makromolekul seluler. ROS dapat menyebabkan kerusakan protein oleh oksidasi grup sulfhidril, reduksi sulfida, *adduction* oksidatif residu asam amino yang dekat dengan ikatan logam residu asam amino dan fragmentasi peptide.<sup>6</sup> Selain itu salah satu dari spesies ROS yang sangat aktif juga menyebabkan kerusakan DNA, lipid dan protein. Secara khusus ROS mengoksidasi atom sulfur pada protein yang terikat dengan residu metionin yang menghasilkan metionin sulfoksida (MetO) dan mengakibatkan hilangnya fungsi protein. Akan tetapi hampir semua spesies biologis memiliki kemampuan untuk mereduksi metionin yang teroksidasi, salah satunya

menggunakan gen Msr (MsrA1 dan MsrB). Metionin yang teroksidasi dapat berubah ke salah satu dari dua bentuk enansiomer, yaitu bentuk metionin-S-sulfoksida dan metionin-R-sulfoksidas. Kedua bentuk tersebut dapat diperbaiki oleh metionin sulfoksida reduktase (Msr) tertentu. Pada metionin sulfoksida MsrA spesifik mereduksi bentuk-S dan MsrB spesifik untuk mereduksi bentuk-R.<sup>7</sup>

Gen Msr memiliki fungsi untuk memperbaiki atau mengembalikan fungsi protein yang rusak akibat metionin sulfoksida. Metionin sulfoksida tersebut merupakan kerusakan oksidatif protein yang disebabkan oleh ROS, kerusakan tersebut dapat menimbulkan berbagai penyakit dan berpengaruh terhadap proses penuaan. *Staphylococcus aureus* memiliki fungsi dalam mempertahankan dirinya dari ROS yaitu dengan cara memproduksi enzim antioksidan seperti superoksida dismutase, katalase, reduktase alkali hipoklorida.<sup>8</sup> Namun ROS dan kondisi oksidasi lainnya masih bisa menyebabkan kerusakan makromolekul selular. ROS mengoksidasi atom sulfur residu *protein-*

*bound methionine*, sehingga metionin sulfoxide (Meto) kehilangan fungsi normalnya. Untuk mengembalikan kembali fungsi normal dari metionin maka metionin direduksi oleh metionin sulfoxide reduktase. Menariknya, *S. aureus* yang kekurangan MsrA1 menunjukkan peningkatan terhadap MsrB. Selain itu, mutasi MsrA1 pada *S. aureus* dapat meningkatkan kerentanan *S. aureus* terhadap stres oksidatif. Oleh karena itu review artikel kali ini akan membahas mengenai fungsi, regulasi, ekspresi Msr pada *S. aureus* serta kerentanan *S. aureus wild* dan mutan Msr terhadap oksidan yang dapat menyebabkan stres oksidatif pada *S. aureus* serta kerusakan protein.

## METODE

Data-data yang digunakan dalam review artikel ini mengacu pada studi atau penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yaitu berupa artikel atau jurnal-jurnal 10 tahun terakhir yaitu 2006-2016. Pencarian database elektronik PubMed dengan menggunakan subjek judul yang berkaitan dengan mikrobiologi dengan kata kunci yang digunakan”

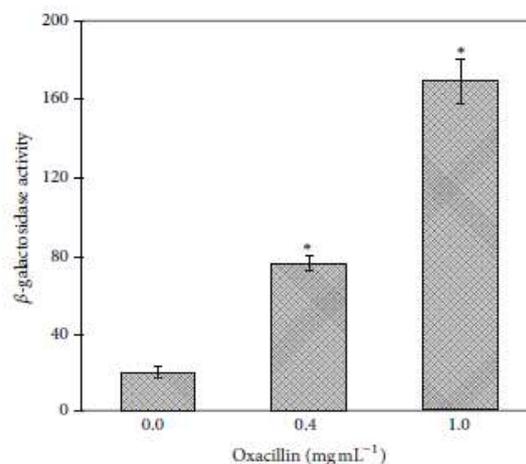
*methionine sulfoxide reductase*”,  
*methionine sulfoxide reductase in S. aureus*”,  
“*regulation and expression Msr*”.  
Dari hasil pencarian tersebut di dapat 11 jurnal, 7 diantaranya termasuk kedalam kriteria inklusi yang merupakan jurnal internasional berbahsa inggris berkaitan dengan metionin sulfoksida reduktase pada *S.aureus* dan 4 jurnal termasuk kedalam kriteria eksklusi diaman 2 diantaranya merupakan review artikel dan 2 lainnya bukan merupakan jurnal internasional juga tidak berbahsa inggris.

## HASIL

### Protein target untuk Msrs

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan locus MsrA1/MsrB yang

diinduksi oleh *cell wall active antibiotic*, oksasilin, vankomisin, dan D-cycloserine pada strain *S.aureus* sensitif metisilin. kemudian, Pada penelitian berikutnya percobaan serupa dilakukan pada strain MSRA tanpa menginduksikan oksasilin, dengan alasan bahwa oksasilin tidak berperan dalam menginduksi lokus MsrA1/MsrB, oleh karena itu penelitian baru melakukan induksi oksasilin pada lokus MsrA1 dan MsrB dan hasilnya menunjukkan bahwa terjadi peningkatan beta-galaktosidase secara signifikan bahkan pada *S.aureus* sensitif metisilin dapat dilihat pada gambar 1.<sup>9</sup>



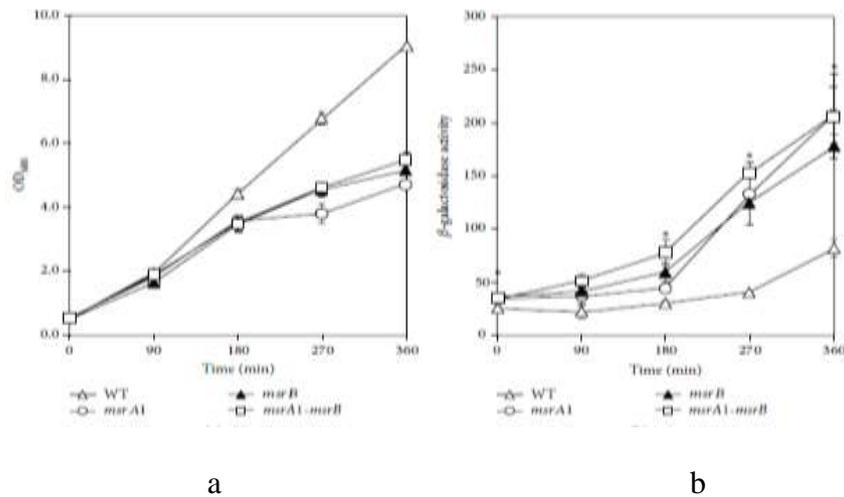
Gambar 1: Analisis respon MsrA1/MsrB promotor-lacZ fusion pada *S.aureus* strain COL terhadap oksasilin. Kultur bakteri ditumbuhkan pada media TSB (*Trypticase Soy Broth*) untuk OD<sub>600</sub>=0,3 dan kemudian di papir dengan oksasilin (0,4 dan 1.0 mg/ml<sup>-1</sup>, resp.) selama 2 jam. Selanjutnya sel disentrifugasi dan aktivitas beta-galaktosidase diukur.

Nilai menunjukkan rata-rata data dari setidaknya tiga kali percobaan independen  $\pm$  standar error (signifikan pada  $p \leq 0,05$ ).

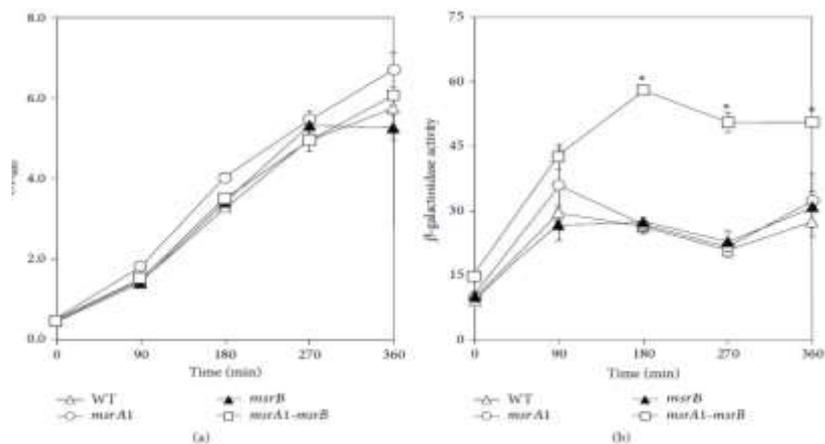
### **Regulasi locus *msrA1/msrB* pada *S.aureus***

Sebuah penelitian telah melaporkan bahwa MsrB akan meningkat saat di dalam sel *S. aureus* kekurangan MsrA1. Hal tersebut menciptakan sebuah spekulasi yang menyatakan bahwa regulasi MsrA1/MsrB kemungkinan diatur oleh produk dari lokusnya. Untuk membuktikan spekulasi tersebut dilakukan uji aktivitas beta-galaktosidase di dalam MsrA1, MsrB dan galur *S. aureus* yang kekurangan MsrA1-MsrB. kemudian dilihat pada mutan *S.aureus* dan strain yang manakah yang memiliki aktivitas beta galaktosidase tertinggi dan terendah. Ternyata dari hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa aktivitas beta-galaktosidase lebih tinggi

pada strain COL dibandingkan dengan aktivitas beta-galaktosidase pada *S. aureus* strain SH1000 tipe *wild*. MsrA1/MsrB promotor *lacZ* juga dipelajari pada *S. aureus* resisten metisilin strain COL. Secara keseluruhan ekspresi dari *lacZ* pada MSRA lebih rendah dibandingkan pada MSSA (*Methycilin Sensitive Staphylococcus aureus*). Selain itu, pada variasi waktu tertentu aktivitas beta-galaktosidase lebih tinggi pada MsrA-MsrB galur mutasi ganda dibandingkan pada COL tipe *wild* dapat dilihat pada gambar 2 dan gambar 3.<sup>9</sup>



Gambar 2: A) Regulasi lokus MsrA1/MsrB dalam *S.aureus* sensitive metisilin strain SH1000. B) menghitung peningkatan aktivitas beta-galaktosidase pada tipe- wild *S.aureus* strain SH1000 (segitiga terbuka). Dari data setidaknya tiga kali percobaan independen ± standard error menunjukkan nilai rata-rata (\*signifikan di p≤0,05)

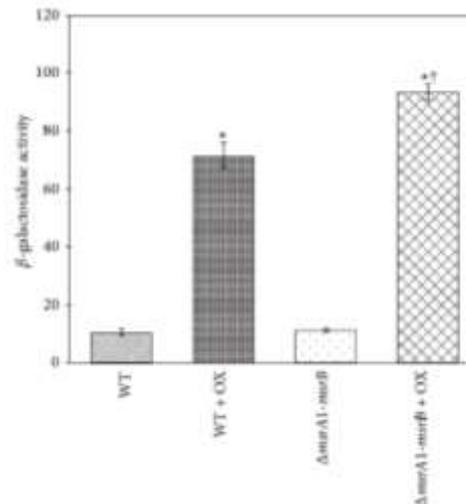


Gambar 3: A) Regulasi locus MsrA1/MsrB pada *S.aureus* resisten metisilin strain COL. B) menghitung peningkatan aktivitas beta-galaktosidase pada tipe- wild *S.aureus* strain COL (segitiga terbuka). dari data setidaknya tiga kali percobaan independen ± standard error menunjukkan nilai rata-rata (\*signifikan di p≤0,05)

### Ekspresi lokus MsrA1/MsrB pada *S.aureus* strain COL defisiensi MsrA1-MsrB dengan adanya oksasilin

Regulasi lokus MsrA1/MsrB pada MSRA strain COL, oksasilin ditambahkan selama pertumbuhan MsrA1/MsrB menggunakan promotor lacZ. Pada penelitian tersebut setelah dilakukan

perlakuan dengan penambahan oksasilin dan peningkatan ekspresi lacZ sementara diamati pada *S. aureus* strain COL, kemudian terjadi peningkatan ekspresi lacZ pada *S. aureus* strain COL yang kekurangan MsrA1-MsrB yang ditunjukkan pada gambar 4.<sup>9</sup>



Gambar 4: Analisis respon MsrA1/MsrB fussion promotor-lacZ pada tipe *wild* dan MsrA1-MsrB mutan ganda *S.aureus* COL terhadap oksasilin. Pada OD = 0,5 , sel di *treatment* dengan oksasilin selama 2 jam dan tingkat aktivitas beta-galaktosidase diukur. Nilai menunjukkan rata-rata data dari tiga percobaan independen ± standar error (\*signifikan antara sampel dengan atau tanpa oksasilin di  $p \leq 0,05$  ; signifikan antara tipe wild dan mutan ganda MsrA1-MsrB dengan *treatment* oksasilin di  $p \leq 0,05$ ).

### Aktivitas Msr pada Tipe Wild dan Mutasi Msr pada *S. aureus*

Tabel 1. Tingkat Aktivitas Metionin Sulfoksida Reduktase Pada Msr Mutan dibandingkan dengan *Staphylococcus aureus strain* SH1000 tipe *wild*.

Strain	Persen aktivitas total
Tipe-wild SH1000	100
SH1000 :MsrA1	218
SH1000 :MsrA2	106
SH1000 :MsrA3	93
SH1000 :MsrB	17
SH1000 :MsrA1-B	19
SH1000 :MsrA	123
SH1000 :MsrAB	0

### Kerentanan dari Tipe Wild and Mutasi Msr Terhadap Oksidan

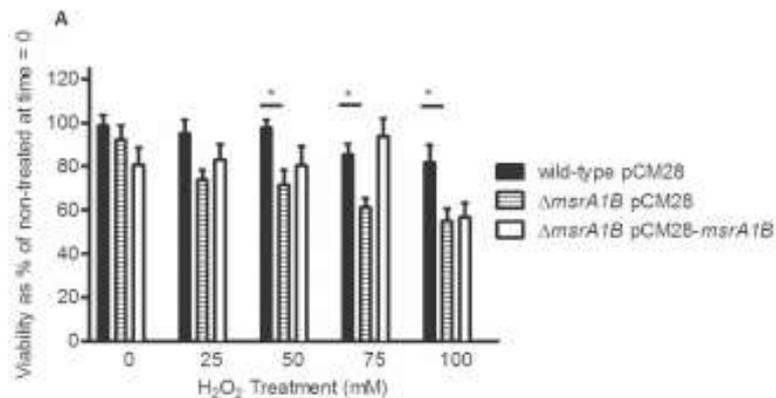
Msr akan memperbaiki kerusakan yang dimediasi oleh oksidan dengan memberikan manfaat pada kelangsungan hidup bakteri. Sebuah penelitian membandingkan kemampuan dari tipe-wild, ΔmsrA1B (mutan MsrA1/MsrB) dan pertumbuhan strain mutasi lengkap setelah terpapar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> selama 1 jam dalam media PBS (*phosphate buffer saline*). Jumlah bakteri yang hidup setelah diberi perlakuan dengan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dinyatakan sebagai persentase dari jumlah awal bakteri yang

ada sebelum diberi perlakuan dengan  $H_2O_2$ .<sup>2</sup>

Setelah terpapar oksidan dengan konsentrasi  $H_2O_2$  yang rendah (25mM) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada pertumbuhan tipe-wild atau pun  $\Delta msrA1B$  (mutan MsrA1/MsrB). sedangkan paparan oksidan dengan konsentrasi  $H_2O_2$  yang tinggi (50, 70, 100 mM) kelangsungan hidup tipe *wild* lebih tinggi dari pada  $\Delta msrA1B$  (mutan MsrA1/MsrB) ( $p < 0.05$ ). Kelangsungan hidup mutan dilengkapi MsrA1 dan MsrB yang diberi perlakuan dengan menambahkan 25-75 mM  $H_2O_2$  lebih baik dibandingkan dengan strain  $\Delta msrA1B$  (mutan MsrA1/MsrB). Hal tersebut menunjukkan bahwa keberadaan MsrA1-MsrB berkontribusi lebih baik pada kelangsungan hidup bakteri dengan adanya  $H_2O_2$ . Pada konsentrasi 10 mM  $H_2O_2$  untuk  $\Delta msrA1B$  (mutan MsrA1/MsrB) serta komplemennya memiliki kerentanan yang sama terhadap  $H_2O_2$  dapat dilihat pada gambar 5.<sup>2</sup>

Msr pertama yang ditemukan 26 tahun lalu oleh Brot *et al* sekarang dikenal dengan nama MsrA, yang berfungsi sebagai enzim yang dapat mengembalikan aktivitas biologis dari protein ribosom L12, selain itu enzim tersebut juga dapat mengembalikan aktivitas teroksidasi inhibitor alfa-1-proteinase dengan cara mereduksi metionin sulfoksida. Sekitar tahun 1990 gen MsrA di lakukan proses kloning dari *E. coli* dan sapi, fungsinya hampir sama yaitu dapat mengurangi bentuk-S dari metionin sulfoksida. Menariknya, enzim Msr stereospesifik lain (MsrB) telah teridentifikasi. Selain itu telah dilaporkan bahwa gen pengkode untuk protein homolog pilB (MsrB) dari *S. aureus* terletak di hilir gen MsrA, dan protein tersebut memiliki aktivitas untuk bentuk campuran R-dan-S metionin sulfoksida.<sup>7</sup> Msrs mengkatalisa reduksi pada Meto bebas dan *protein bound methionine sulfoxides* menjadi *methionine*. Dua *family* enzim yang berbeda telah disusun untuk mereduksi residu metionin sulfoksida di dalam protein. Pada metionin sulfoksida MsrA spesifik mereduksi

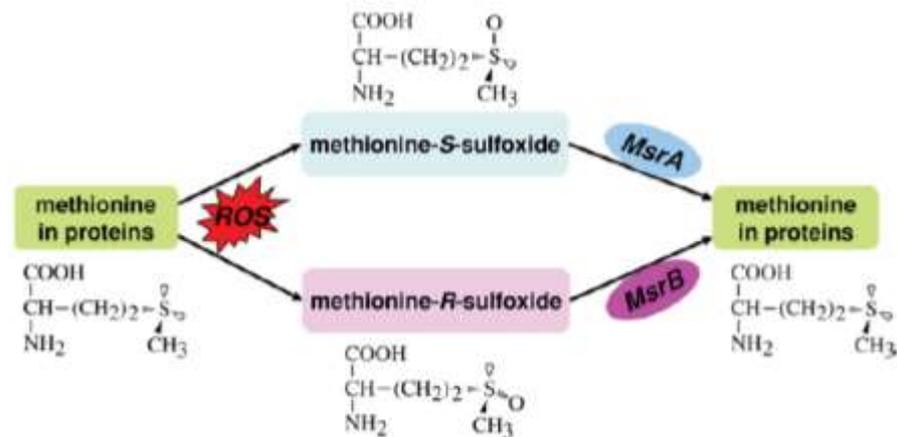
bentuk-S dan MsrB spesifik untuk mereduksi bentuk-R<sup>2</sup>.



Gambar 5. Tipe *wild*, ΔMsrA1B (mutan MsrA1/MsrB) dan mutan MsrA1 dan MsrB yang ditubuhkan pada fase *mid-log*, diresuspendi dalam PBS (*Phosphate Buffer Saline*), diberi perlakuan dengan penambahan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Gen Msr ditemukan disebagian besar organisme seperti pada bakteri dan manusia, bahkan ditemukan juga pada spesies yang hidup dalam kondisi anaerob, akan tetapi gen ini tidak banyak ditemukan pada *hyperthermophiles* (bakteri yang hidup pada suhu atau temperature tinggi) dan parasit intraseluler.<sup>10</sup> Untuk beberapa organisme seperti parasit yang kekurangan gen Msr bisa memperbaiki kerusakan

protein dengan menggunakan jalur metabolismenya sendiri. Pada suhu tinggi beberapa organisme tertentu yang terpapar oksigen tidak memiliki gen Msr, kemungkinannya bahwa pada suhu tinggi organisme tersebut untuk mengurangi metionin sulfoksida tidak memerlukan katalis.



Gambar 6: Jalur reduksi metionin sulfoksida.

*Cell-wall active antibiotic* telah digunakan untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri patogen seperti *S. aureus*. *S. aureus* merupakan bakteri patogen yang umum, dan telah resisten terhadap beberapa antibiotik. *Cell wall active antibiotic* dapat menyebabkan terjadinya induksi pada lokus *S. aureus* dan dapat meningkatkan sintesis dua enzim reduktase metionin sulfoksida (MsrA dan MsrB). Enzim tersebut juga dapat mengurangi atau mereduksi metionin sulfoksida dan berperan penting dalam menjaga integritas dan fungsi dari protein terutama akibat stress oksidatif.<sup>11</sup> Selain itu, MsrA dan MsrB terbukti memiliki peran dalam faktor virulensi dari suatu patogen<sup>12</sup>. Sedangkan untuk bakteri

mutan yang kekurangan enzim Msr menunjukkan penurunan kemampuannya untuk melekat pada sel eukariot dan cenderung membentuk perubahan, dengan berkurangnya aktivitas enzim Msr dapat menurunkan kelangsungan hidup bakteri di dalam sel fagosit.<sup>2</sup> Lokus MsrA1/MsrB secara selektif diinduksi oleh adanya *cell-wall active antibiotic*. Antibiotik tersebut akan mengganggu sintesis dinding sel bakteri yang menyebabkan sel-sel jadi rapuh dan rentan terhadap lisis<sup>9</sup>.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ketika gen MsrA dihilangkan dari *S.aueus* terjadi peningkatan sintesis MsrB, hal tersebut memungkinkan adanya peran dari regulasi lokus itu sendiri. Pada bakteri *S. aureus* strain SH1000 sensitif metisilin,

MsrA1 dan MsrB secara individu turut mengatur lokus MSrA1/MsrB. Tetapi pada *S. aureus* resisten metisilin kedua gen tersebut (MsrA1 dan MsrB) turut mengatur ekspresi pada lokus MsrA1/MsrB, hal tersebut menimbulkan spekulasi bahwa pengaturan lokus MsrA1/MsrB pada MSSA dan MRSA tersebut berbeda.<sup>9</sup>

Studi sebelumnya juga telah dibahas bahwa oksidasi residu metionin dapat mempengaruhi aktivitas biologis dari protein dan aktivitas biologis normal protein tersebut dapat dipulihkan dengan cara mereduksi metionin selfoksida kembali menjadi residu metionin. Sehingga oksidasi metionin secara reversibel mungkin dapat mengatur fungsi dari protein. Contoh beberapa protein substrat yang disebutkan dari berbagai penelitian pada tahun 90-an antara lain protein inhibitor alfa-1 proteinase, *shaker potassium channel*, ribosomal IL12, *calmodulin*, dan protease HIV-2. Apabila protein substrat untuk Msr tersebut terganggu fungsinya akibat oksidasi residu metionin, maka fungsi normalnya akan dipulihkan oleh aktivitas enzim Msr.

Penelitian lainnya mengungkapkan bahwa MsrA1 dan MsrB mampu mengurangi residu metionin sulfoksida di kalmodium, dan masing-masing enzim tersebut (MsrA1 dan MsrB) dapat memperbaiki 4-6 dari delapan residu metionin sulfoksida yang ada, dan untuk kombinasi MsrA1 dan MsrB dapat sepenuhnya memperbaiki residu metionin yang teroksidasi.<sup>13</sup>

Sebuah penelitian lain mengatakan bahwa oksisilin tidak menginduksi lokus MsrA/MsrB, akan tetapi lokus tersebut diinduksi oleh adanya D-cycloserine dan vankomisin dalam *S. aureus* resisten metisilin. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa oksisilin terbukti menginduksi lokus MsrA/MsrB pada *S. aureus* resisten metisilin. Hal tersebut dapat terjadi karena konsentrasi yang digunakan untuk membuat stres antibiotik tidak cukup tinggi.<sup>9</sup>

Untuk melihat aktivitas Msr pada *S. aureus*, maka ekstrak protein *cell-free* dari tipe *wild* dan kultur mutan Msr digunakan untuk menentukan aktivitas Msr dengan menggunakan *dabsyl-Meto* sebagai substrat. Aktivitas Msr dari berbagai mutan

dinormalisasi kembali dengan aktivitas enzimatis dalam *S. aureus* Strain SH1000 tipe *wild*. Pada sebuah penelitian menunjukkan bahwa MsrA2 dan MsrA3 sedikit berkontribusi pada aktivitas enzimatis dalam sel *S. aureus*, sedangkan peningkatan aktivitas Msr terjadi pada mutan MsrA1. Hal tersebut disebabkan oleh produksi MsrB yang tinggi pada mutan MsrA1. MsrB memiliki tanggung jawab pada sebagian besar aktivitas enzimatis (83%) di dalam *S. aureus* strain SH1000 tipe *wild*.<sup>7</sup> Jika membandingkan kerentanan *S. aureus* yang diberi perlakuan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dengan ada atau tidaknya aktivitas dari Msr dapat dilihat bahwa dengan tidak adanya aktivitas Msr di dalam *S. aureus*, kerentanan *S. aureus* terhadap oksidan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dosis tinggi meningkat. Lain halnya ketika dosis oksidan yang diberikan lebih rendah maka aktivitas atau kemampuan Msr untuk memperbaiki kerusakan oksidan akan berkurang. Hal tersebut menunjukkan bahwa Msr memiliki peran penting ketika *S. aureus* mengalami tingkat stress

oksidatif yang tinggi dan terjadi kerusakan pada protein.<sup>14</sup>

## SIMPULAN

*Cell wall active antibiotic* dapat menyebabkan terjadinya induksi pada lokus *S. aureus* dan dapat meningkatkan sintesis dua enzim reduktase metionin sulfoksida yaitu MsrA dan MsrB. Oksasilin dengan konsentrasi tinggi juga terbukti dapat menginduksi ekspresi lokus MsrA/MsrB. Kemudian regulasi lokus MsrA1/MsrB meningkat pada saat *S. aureus* kekurangan MsrA1, MsrB atau keduanya, oleh karena itu gen Msr memiliki peran penting dalam mempertahankan atau memperbaiki sel-sel dari stress oksidatif, yang ditandai dengan meningkatnya kerentanan *S. aureus* pada saat tidak adanya aktivitas Msr.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Imam Adi Wicaksono, S.Farm., M.Si., Apt, Bapak Rizky Abdullah, Ph.D dan Ibu Sofa Dewi Alfian, M.KM., Apt yang telah bersedia membantu untuk memberikan pengarahan dan diskusi dalam menyelesaikan review jurnal ini.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak adanya potensi untuk terjadinya konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. M. J. Kuehnert, D. Kruszon-Moran, H.A. Hill et al., "Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001–2002," *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 193, no. 2, pp. 172–179, 2006.
2. Yun Yun Panga, Jamie Schwartz, Sarah Bloomer, Jeffrey M Boydc, Alexander R. Horswill, and William M. Nauseef, "Methionine Sulfoxide Reductases Protect against Oxidative Stress in *Staphylococcus aureus* Encountering Exogenous Oxidants and Human Neutrophils." *J Innate Immun.* 6(3): 353–364. doi:10.1159/000355915. 2014
3. E. A. Morell and D. M. Balkin, "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a pervasive pathogen highlights the need for new antimicrobial development," *Yale Journal of Biology and Medicine*, vol. 83, no. 4, pp. 223–233, 2010
4. Kavanagh KT, Calderon LE, Saman DM, Abusalem SK . The use of surveillance and preventative measures for methicillin-resistant infections in surgical patients. *Antimicrob Resist Infect Control* 3: 18. doi: 10.1186/2047-2994-3-18 PMID: 24847437. 2014.
5. Singh, V. K., Moskovitz, J., Wilkinson, B. J. and Jayaswal, R. K. Molecular characterization of a chromosomal locus in *Staphylococcus aureus* that contributes to oxidative defence and is highly induced by the cell-wall-active antibiotic oxacillin. *Microbiology* 147, 3037–3045. 2001
6. E. Cabisco, J. Tamarit, and J. Ros, "Oxidative stress in bacteria and protein damage by reactive oxygen species," *International Microbiology*, vol. 3, no. 1, pp. 3–8, 2000.
7. V. K. Singh, M. Vaish, T. R. Johansson et al., "Significance of four methionine sulfoxide reductases in *Staphylococcus aureus*," *PLoS ONE*, vol. 10, no. 2, Article ID e0117594, 2015.
8. Oien DB, Moskovitz J. Substrates of the methionine sulfoxide reductase system and their physiological relevance. *Curr Top Dev Biol* 80: 93–133. PMID: 17950373. 2008
9. Kyle R. Baum, Zulfiqar Ahmad, and Vineet K. Singh. Regulation of Expression of Oxacillin-Inducible Methionine Sulfoxide Reductases in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Microbiology* Volume 2015, Article ID 617925, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/617925> 2015
10. Delaye, L., Becerra, A., Orgel, L. and Lazcano, A. . Molecular evolution of peptide methionine sulfoxide reductases (MsrA and MsrB): on the early development of a mechanism that protects against oxidative damage. *J. Mol. Evol.* 64, 15–32. 2007.
11. C. Zhao, A. Hartke, M. La Sorda et al., "Role of methionine sulfoxide reductases A and B of *Enterococcus faecalis* in oxidative stress and virulence," *Infection and Immunity*, vol. 78, no. 9, pp. 3889–3897, 2010.
12. L. A. Denkel, S. A. Horst, S. F. Rouf et al., "Methionine sulfoxide reductases are essential for virulence of *Salmonella typhimurium*," *PLoS ONE*, vol. 6, no. 11, Article ID e26974, 2011.
13. Grimaud, R., Ezraty, B., Mitchell, J. K., Lafitte, D., Briand, C., Derrick, P. J. and Barras, F. Repair of oxidized proteins. Identification of a new methionine sulfoxide reductase. *J. Biol. Chem.* 276, 48915–48920. 2001.

14. J.W. Leea,1, N.V. Gordiyenko,1, M. Marchetti, N. Tserentsoodola, D. Sagherc, S. Alama, H. Weissbachc, M. Kantorowb, and I.R. Rodrigueza. Gene structure, localization and role in oxidative stress of methionine sulfoxide reductase A (MSRA) in the monkey retina. *Exp Eye Res.* 2006 May ; 82(5): 816–827. doi:10.1016/j.exer.2005.10.003. 2006