



Eksplorasi Senyawa Kulit Kopi sebagai Anti Covid-19 Melalui Penghambatan 3C-Like Protease

Yohanes Bare^{1)*}, Frederiksen Novenius Sini Timba²⁾, Maria Marcelina Dua Nurak¹⁾, Marsiana Coo Mogi¹⁾

¹⁾Program Studi Pendidikan Biologi, FKIP, Universitas Nusa Nipa

²⁾Program Studi Pendidikan Guru Sekolah Dasar, FKIP, Universitas Nusa Nipa

*bareyohaes@gmail.com

Abstrak: Corona virus 19 menjadi pandemic di dunia saat ini, oleh karena itu perlu dilakukan terapi sehingga menurunkan prevalensi di Indonesia dengan menghambat protein yang terlibat dalam virus corona (3CL Protease). Salah satunya pemanfaatan bahan alam yang tidak terpakai. Kulit kopi merupakan material sisa dari pengolahan biji kopi. Satu ton ampas kopi akan terbentuk dari 2 ton kopi yang diproduksi dan berdampak terhadap masalah lingkungan. Kulit kopi memiliki berbagai macam senyawa yang masih dibutuhkan. Produksi kopi Tujuan penelitian ini adalah pemanfaatan bahan aktif kulit kopi sebagai nutrisi tingkat gen dengan menghambat kinerja 3C-like protease (3CLPro). Metode penelitian *in silico*, senyawa kulit kopi Hexosa (ID. 206), Malic acid (ID. 525), D-manitol (ID. 88038555) diunduh dari PubChem, protein 3CL Protease diunduh dari database protein data bank (PDB) dengan ID 2zu2 diimport ke software Molegro virtual docker 5 dan dilakukan preparasi. Selanjutnya protein target diprediksi *cavity* (sisi aktif protein) dengan parameter *expand van der Waals* maximum 10. Hasil docking dilakukan superimposed dengan protein yang telah dipreparasi menggunakan software PyMol. Visualisasi hasil docking dilakukan menggunakan perangkat lunak HEX 8.0.0.0. Hasil penelitian senyawa yang terkandung dalam kulit kopi memiliki potensi sebagai anti covid-19, hal ini dibuktikan dengan aktivitas senyawa Hexosa, Malic acid, D-manitol yang mengikat masing-masing enam residu asam amino. Pengikatan terhadap delapan belas residu asam amino yang berbeda diprediksi menjadi alternatif nutrisi dengan menghambat 3CL Protease.

Kata Kunci: 3CL Protease, covid-19, D-manitol, hexose, kulit kopi, malic acid

1. PENDAHULUAN

Coronavirus disease (COVID-19) merupakan salah satu penyakit yang diakibatkan oleh coronavirus SARSCOV2. Nusa Tenggara Timur sendiri kasus virus corona mencapai 6.785 kasus dengan sembuh 3.662 jiwa dan meninggal 187 jiwa. Data dari Pusat Informasi dan Koordinasi COVID-19 Sikka melaporkan terdapat 27 kasus pada bulan februari 2021 (<https://pikos.sikkakab.go.id/v>). Perkembangan virus di dalam tubuh tidak terlepas dari protein yang membawa sifat dan menstimulasi perkembangannya. Protein non-struktural (NSP) yang memiliki peran dalam aktivitas covid-19 adalah 3C-like protease (3CLPro). Peran Protein 3C-like protease (3CLPro) pada proses replikasi genetik virus, jika proses replikasi ini berhasil maka akan terjadi penambahan jumlah virus dan akan memiliki dampak negatif (Chen dkk., 2020; Lee dkk., 2007; Wang dkk., 2020).

Sistem pengobatan covid 19 dilakukan dengan terapi pemanfaatan bahan alam. Eksplorasi senyawa alam diperlukan untuk digunakan sebagai salah satu alternatif nutrisi berbasis genetik (Nutrigenomik) dengan menggunakan hasil metabolit sekunder tumbuhan (Schröter dkk., 2019) karena diprediski meminimalisir racun (Chaudhury dkk., 2017).

Solusi yang ditawarkan dalam mengatasi covid-19 adalah dengan program terapi covid-19 dengan aplikasi nanokomposit kulit kopi. Pemanfaatan kulit kopi dikarenakan beberapa kajian secara ilmiah. Kopi adalah komoditas perkebunan di Indonesia, akan tetapi tidak dengan sampah kulit kopi. Buah kopi yang dipanen akan diambil biji utama kopi sedangkan kulit serta ampas akan langsung dibuang oleh petani. Satu ton ampas kopi akan terbentuk dari 2 ton kopi yang diproduksi dan berdampak terhadap masalah lingkungan

yang serius oleh karena itu perlu pemanfaatan agar lingkungan terjaga (Duangjai et al., 2016). Salah satu penelitian yang baru-baru ini ramai menjadi perbincangan adalah kandungan kafein pada kopi yang diperkirakan untuk mencegah virus corona. Regulski dkk., (2018) dan Shi dkk., (2013) melaporkan bahwa bahan aktif asam klorogenat yang terkandung dalam kopi berpotensi menghentikan inflamasi secara in vitro dan in vivo, didukung oleh pendapat Bare et al., (2019) menunjukkan hasil studi in silico sebagai penghambat inflamasi. Kajian Asam kuinat menurut MRDD memiliki tingkat toksisitas yang rendah dan tidak memiliki efek samping terhadap tubuh, menjadi kandidat sebagai obat terapi yang tinggi (Inbathamizh dan Padmini, 2013). Kajian menunjukkan adanya kandungan asam kafeat yang berpotensi sebagai agen terapi (Schröter dkk., 2019). Penelitian Duangjai et al., (2016) melaporkan bahwa senyawa yang terkandung dalam kulit kopi diantaranya adalah Hexosa, D-manitol, dan malic acid diprediksi memiliki sifat farmakologis. Penelitian Duangjai et al., (2016) belum mendeskripsikan secara rinci terkait sifat farmakologis kulit kopi, oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai interaksi molekuler ketiga senyawa tersebut pada gen penanda covid-19 yaitu 3C-like protease (3CLPro). Tujuan penelitian ini adalah pemanfaatan bahan aktif kulit kopi sebagai nutrisi tingkat gen dengan menghambat kinerja 3C-like protease (3CLPro).

2. METODE

Metode penelitian in silico. Rangkaian penelitian diawali dengan pengambilan senyawa kulit kopi Hexosa (ID. 206), Malic acid (ID. 525), D-manitol (ID. 88038555) diunduh dari PubChem. Protein 3CL Protease diunduh dari database protein data bank (PDB) dengan ID 2zu2 didapatkan dari database PDB selanjutnya diimport ke software Molegro virtual docker 5 dan dilakukan preparasi dengan menghilangkan bagian ligan, kofaktor dan protein yang tidak diinginkan (Bitencourt-Ferreira & de Azevedo, 2019). Selanjutnya protein target diprediksi cavity (sisi aktif protein) dengan parameter *expand van der Waals* maximum 10. Grid 3CLPro yaitu X= -9,34; Y= 26,49; Z 73,06; Radius 8. Parameter MolDock Grid 0,30A; RMSD max 2, binding pose 5, number of running 10. Parameter docking yaitu MolDock Score Grid 0,30A, MolDock Score, dan Rerank score, ketiga skor docking menunjukkan energi ikatan dalam satuan kJ/mol. Hasil docking dilakukan superimposed dengan protein yang telah dipreparasi menggunakan software PyMol. Visualisasi hasil docking dilakukan menggunakan perangkat lunak HEX 8.0.0.0. Parameter yang diamati adalah residu asam amino yang terlihat, energi ikatan, jenis ikatan serta gaya kimia yang mendukung ikatan ligan-protein (Bare & Sari, 2021).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

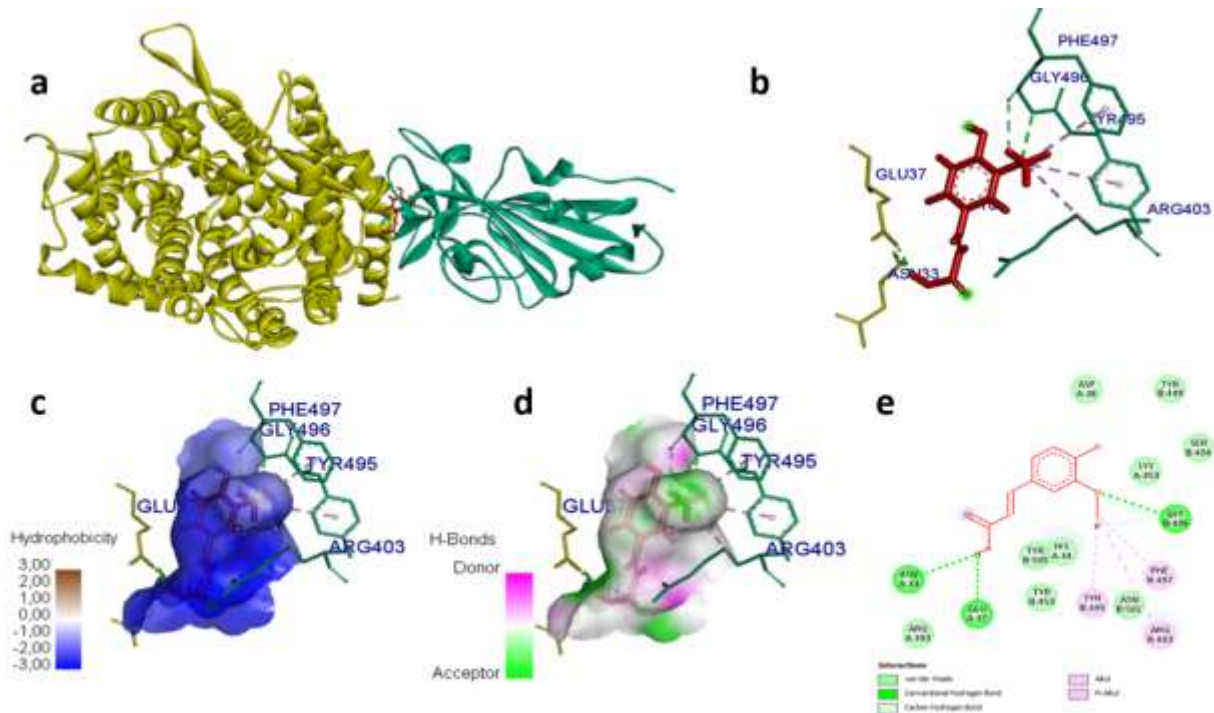
Interaksi senyawa Hexose dengan 3CL Protease

Senyawa Hexose yang diinteraksikan dengan protein 3CL Protease menghasilkan enam residu asam amino 3CL Protease yang berikatan dengan senyawa Hexosa yaitu residu asam amino ASN33, GLU37, GLY496, TYR495, ARG403, dan PHE497 (Gambar 1a, b, e). Selain itu ditemukan juga beberapa jenis ikatan yang terbentuk hasil interaksi Hexose dengan 3CL Protease yaitu *Conventional Hydrogen Bond* (ASN33, GLU37, GLY496) *Alkyl* (TYR495, ARG403, PHE497) dan *gaya van der waals* (ARG393, TYR505, HIS34, TYR453, ASN501, LYS353, SER494, TYR449, ASP38) (Gambar 1a, b, e, Tabel 1).

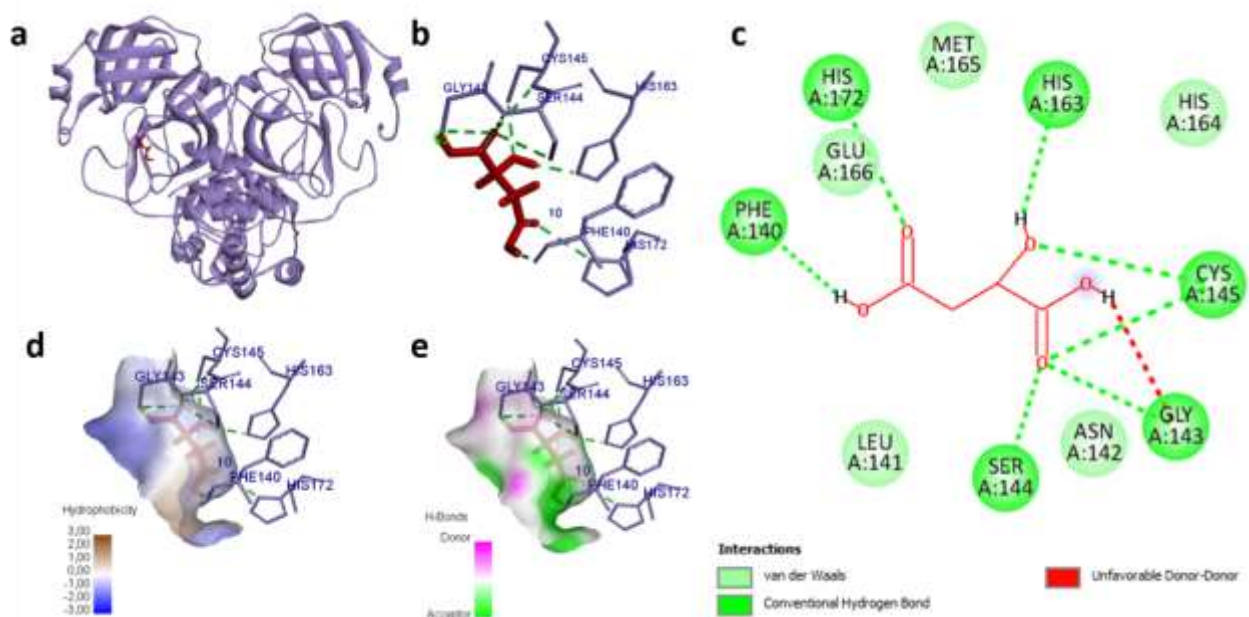
Tingkat Hydrophobicity antara Hexose dengan 3CL Protease menunjukkan nilai yang rendah diindikasikan dengan warna biru hampir di seluruh bagian permukaan (Gambar 1c) sedangkan untuk donor acceptor menunjukkan fungsi yang berbeda, protein 3CL Protease dapat berperan sebagai donor (Indikasi dan juga sebagai acceptor (Gambar 1d).

Interaksi senyawa Malic acid dengan 3CL Protease

Enam residu asam amino protein 3CL protease ditemukan berikatan dengan Malic acid, keenam residu asam amino tersebut adalah PHE140, SER144, GLY143, CYS145, HIS163, HIS172 yang membentuk jenis ikatan *Conventional Hydrogen Bond*. *Gaya van der waals* juga ditemukan di antara interaksi Malic acid-3CL Protease pada lima residu asam amino (LEU141, ASN142, HIS164, MET165, GLU166) (Gambar 2a-c, Tabel 1).



Gambar 1. Interaksi senyawa Hexose dengan 3CL Protease



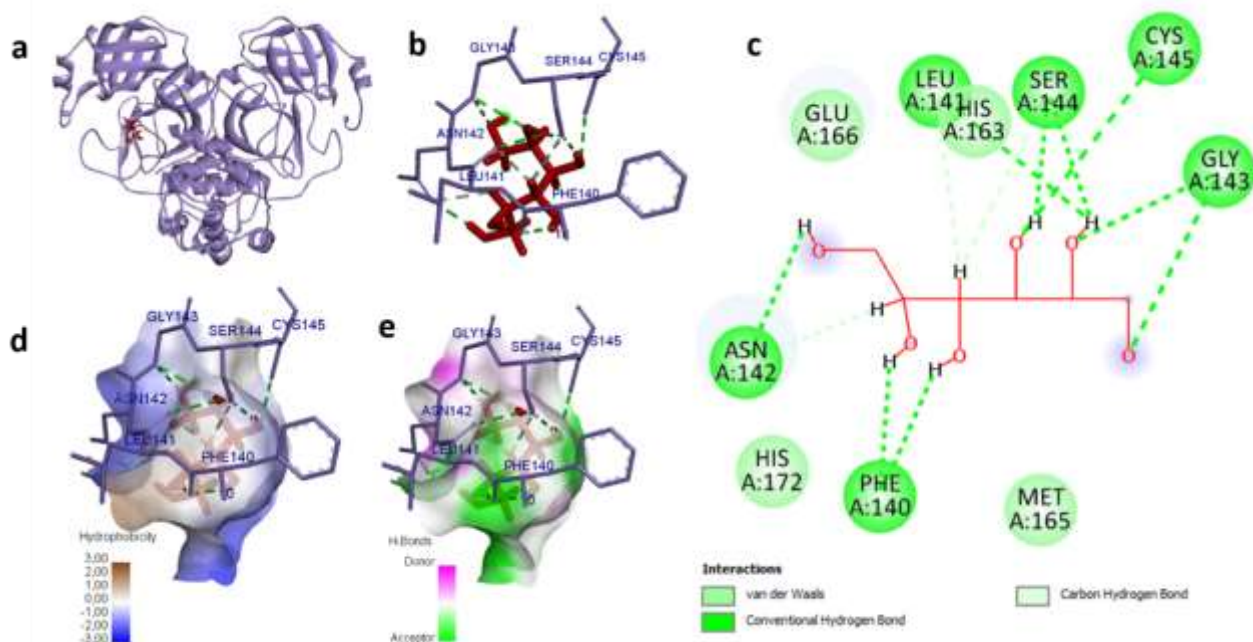
Gambar 2. Interaksi senyawa Malic acid dengan 3CL Protease

Interaksi Malic acid dan 3CL protease memiliki tingkat Hydrophobicity yang sedang dikarenakan tidak ada dominasi warna dari senyawa malic acid (Gambar 2d), sedangkan protein 3CL Protease juga dapat berperan sebagai donor maupun acceptor (Gambar 2e).

Interaksi senyawa D-manitol dengan 3CL Protease

Berbeda dengan senyawa Hexosa dan Malic acid, senyawa D-manitol yang berikatan dengan 3CL Protease membentuk ikatan pada residu asam amino yang berbeda yakni pada enam residu asam amino ASN142, PHE140, GLY143, CYS145, SER144, LEU14 (membentuk ikatan *Conventional Hydrogen Bond*) (Gambar 3a-c, Tabel 1). Sedangkan empat residu asam amino yang berada disekitar

ikatan D-manitol-3CL Protease membentuk gaya *van der waals* pada residu asam amino HIS172, MET165, HIS163, GLU166 (Gambar 3a-c, Tabel 1).



Gambar 3. Interaksi senyawa D-manitol dengan 3CL Protease

Nilai Hydrophobicity berada di tingkat rendah (Gambar 3d) sedangkan Donor-acceptor protein 3CL Porease juga ditemukan pada interaksi ligan-protein (Gambar 3e).

Tabel 1. Interaksi antara Hexosa-3CL Protease, Malic acid-3CL Protease, D-manitol-3CL Protease

Senyawa	Interaksi	Jarak (A)	Jenis Ikatan
Hexose	A:GLY143:N - :10:O3	3,06225	Hydrogen Bond
	A:CYS145:SG - :10:O3	3,25924	Hydrogen Bond
	A:GLU166:N - :10:O1	2,92659	Hydrogen Bond
	:10:H9 - A:LEU141:O	2,77833	Hydrogen Bond
	:10:H9 -A:SER144:OG	2,10926	Hydrogen Bond
	:10:H10 -A:LEU141:O	2,22808	Hydrogen Bond
	:10:H10-SER144:OG	1,73621	Hydrogen Bond
	:10:H11-A:HIS163:NE2	2,03304	Hydrogen Bond
	:10:H4- A:SER144:OG	2,80458	Hydrogen Bond
	:10:H6 - A:HIS164:O	2,48816	Hydrogen Bond
A:SER144:N - :10:H9	2,47466	Unfavorable	
A:GLU166:N :10:H12	2,18842	Unfavorable	
Malic acid	A:GLY143:N - :10:O4	3,06027	Hydrogen Bond
	A:SER144:N - :10:O4	2,71385	Hydrogen Bond
	A:SER144:OG :10:O4	3,12283	Hydrogen Bond
	A:CYS145:N - :10:O4	2,67515	Hydrogen Bond
	A:CYS145:SG - :10:O1	2,66907	Hydrogen Bond
	A:HIS172:ND1:10:O5	3,14465	Hydrogen Bond
	:10:H4 A:HIS163:NE2	2,10408	Hydrogen Bond
	:10:H6 - A:PHE140:O	1,7728	Hydrogen Bond
A:GLY143:N - :10:H5	2,33397	Unfavorable	
D-manitol	A:GLY143:N - :10:O4	2,7212	Hydrogen Bond
	A:GLY143:N - :10:O6	2,89214	Hydrogen Bond
	A:CYS145:SG - :10:O2	3,1839	Hydrogen Bond

:10:H9 - A:PHE140:O	2,27462	Hydrogen Bond
:10:H10A:SER144:OG	2,21381	Hydrogen Bond
:10:H11 -A:PHE140:O	1,93659	Hydrogen Bond
:10:H12 -A:LEU141:O	2,58055	Hydrogen Bond
:10:H12A:SER144:OG	2,00802	Hydrogen Bond
:10:H13A:ASN142:OD1	2,08115	Hydrogen Bond
:10:H1 - A:LEU141:O	2,43134	Hydrogen Bond
:10:H1 - A:SER144:OG	2,76403	Hydrogen Bond
:10:H3-A:ASN142:OD1	2,7116	Hydrogen Bond

Penelitian terdahulu Alexpandi et al., (2020) menjelaskan bahwa ada berbagai langkah dalam melakukan terapi yaitu penghambatan SARS-CoV-2 melalui penghambatan 3CLpro, RdRp, Spike-RBD-ACE2 sebagai alternatif menyembuhkan coronavirus. Dalam penelitian ini target utama dalam terapi covid-19 difokuskan kepada protein 3CL Protease. Hal ini didukung oleh Penelitian Jo et al., (2020) melaporkan bahwa Protein 3CLPro menjadi salah satu target terapi dari covid-19 karena protein ini memiliki peran dalam menghambat sistem kekebalan tubuh serta menghambat aktivasi jalur interferon tipe 1, Penyembuhan dengan memberikan terapi senyawa flavonoid. Penelitian ini menemukan target penyembuhan baru yang ditunjukkan oleh senyawa kopi Hexosa, Malic acid, D-manitol, setiap senyawa memberikan supresi pada residu asam amino yang berbeda dari 3CL Protease. Pemanfaatan senyawa kulit kopi karena referensi terkait manfaat farmakologisnya. Penelitian Ballesteros et al., (2017) Senyawa bioaktif yang terkandung dalam kopi memiliki fungsi aktivitas sebagai antioksidan, antikanker, detoksifikasi, antimikroba. Penelitian Bare et al., (2019) melaporkan bahwa Chlorogenic acid, Bare et al., (2019) caffeic acid dan quinic acid oleh Inbathamizh dan Padmini, (2013) menjelaskan bahwa ditemukan sifat sebagai inhibitor beberapa gen yang terlibat dalam kesehatan sebagai anti inflamasi, anti kanker, anti-virus. Senyawa Hexosa mengikat residu asam amino ASN33, GLU37, GLY496, TYR495, ARG403, dan PHE497, Malic acid mengikat residu asam amino PHE140, SER144, GLY143, CYS145, HIS163, HIS172, dan senyawa D-manitol mengikat residu asam amino ASN142, PHE140, GLY143, CYS145, SER144, dan LEU14 (Tabel 1). Pengikatan yang dilakukan memiliki hubungan dengan kinerja protein p53, p53 adalah salah satu protein yang menjadi faktor transkripsi fungsi sebagai pro apoptosis yang akan merujuk kepada kematian sel (Ozaki & Nakagawara, 2011). Selanjutnya kajian penelitian Pillaiyar dkk., (2016) penghambatan 3CL Protease menurunkan protein p53 didalam jaringan, disisi lain protein Protein 3CLPro mengaktifasi pensinyalan TGF- β dan menginduksi sel-sel untuk melakukan apoptosis. Tiga senyawa kulit kopi yang diinteraksikan dengan protein 3CL Protease melalui penghambatan delapan belas residu asam amino diprediksi memiliki peran dan akan mempengaruhi kinerja protein p53 sehingga proses transformasi dari virus covid tidak terjadi dan diprediksi potensi senyawa kulit kopi menjadi terapi covid-19. Ikatan yang terbentuk antara senyawa kulit kopi dan 3CL Protease membentuk beberapa jenis ikatan, yaitu conventional hydrogen bond, alkil, gaya van der waals (Tabel 1). Jenis ikatan yang membentuk memiliki fungsi meningkatkan stabilitas ikatan ligan-protein sehingga dapat memberikan hasil yang sesuai (Bare, 2022; Elfi et al., 2021).

4. SIMPULAN

Hasil penelitian senyawa yang terkandung dalam kulit kopi berpotensi sebagai anti covid-19, melalui aktivitas senyawa Hexosa, Malic acid, D-manitol yang mengikat masing-masing enam residu asam amino. Pengikatan terhadap delapan belas residu asam amino yang berbeda diprediksi menjadi alternatif nutrisi dengan menghambat 3CL Protease.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat, Direktorat Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi atas Pendanaan Penelitian Dosen Pemula Tahun Anggaran 2022, LLDIKTI Wilayah XV, Universitas Nusa Nipa dan LPPM Universitas Nusa Nipa yang sudah memfasilitasi sehingga rangkaian penelitian ini berjalan dengan lancar dan semua pihak yang terlibat demi kelancaran penelitian.

Daftar Pustaka

- Alexpandi, R., De Mesquita, J. F., Pandian, S. K., & Ravi, A. V. (2020). Quinolines-Based SARS-CoV-2 3CLpro and RdRp Inhibitors and Spike-RBD-ACE2 Inhibitor for Drug-Repurposing Against COVID-19: An in silico Analysis. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1796. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01796>
- Ballesteros, L. F., Ramirez, M. J., Orrego, C. E., Teixeira, J. A., & Mussatto, S. I. (2017). Encapsulation of antioxidant phenolic compounds extracted from spent coffee grounds by freeze-drying and spray-drying using different coating materials. *Food Chemistry*, 237, 623–631. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.142>
- Bare, Y. (2022). Interaction Phloroglucinol as inflammation therapy through Cyclooxygenase-2 (COX-2) gene inhibition. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 8(1), 14–21. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v8i1.3162>
- Bare, Y., Krisnamurti, G. C., Elizabeth, A., Rachmad, Y. T., Sari, D. R. T., & Lorenza, Ma. R. W. (2019). The potential role of caffeic acid in coffee as cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor: In silico study. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 9(5), 4424–4427. <https://doi.org/10.33263/BRIAC95.424427>
- Bare, Y., & Sari, D. R. T. (2021). Pengembangan Lembar Kerja Mahasiswa (LKM) Berbasis Inkuiri Pada Materi Interaksi Molekuler. *BioEdUIN*, 11(1), 8. <https://doi.org/10.15575/bioeduin.v11i1.12077>
- Bare, Y., Sari, D. R. T., Rachmad, Y. T., Krisnamurti, G. C., & Elizabeth, A. (2019). In Silico Insight the Prediction of Chlorogenic Acid in Coffee through Cyclooxygenase-2 (COX2) Interaction. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 7(2), 100–105. <https://doi.org/10.24252/bio.v7i2.9847>
- Bitencourt-Ferreira, G., & de Azevedo, W. F. J. (2019). Molegro Virtual Docker for Docking. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2053, 149–167. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_10
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N. S., Montales, M. T., Kuriakose, K., Sasapu, A., Beebe, A., Patil, N., Musham, C. K., Lohani, G. P., & Mirza, W. (2017). Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in Endocrinology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>
- Chen, Y. W., Yiu, C. P. B., & Wong, K. Y. (2020). Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CLpro) structure: Virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. *ChemRxiv*, 2, 1–17. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11831103.v2>
- Duangjai, A., Suphrom, N., Wungrath, J., Ontawong, A., Nuengchamnon, N., & Yosboonruang, A. (2016). Comparison of antioxidant, antimicrobial activities and chemical profiles of three coffee (*Coffea arabica* L.) pulp aqueous extracts. *Integrative Medicine Research*, 5(4), 324–331. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2016.09.001>
- Elfi, T. N., Bunga, Y. N., & Bare, Y. (2021). Studi Aktivitas Biologi Secara In Silico Senyawa Nonivamide Dan Nordihydrocapsaicin Sebagai Anti Inflamasi. *Florea: Jurnal Biologi dan Pembelajarannya*, 8(2), 82. <https://doi.org/10.25273/florea.v8i2.9983>
- Inbathamizh, L., & Padmini, E. (2013). QUINIC ACID AS A POTENT DRUG CANDIDATE FOR PROSTATE CANCER – A COMPARATIVE PHARMACOKINETIC APPROACH. 6(4), 7. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12498>
- Jo, S., Kim, S., Kim, D. Y., Kim, M.-S., & Shin, D. H. (2020). Flavonoids with inhibitory activity against SARS-CoV-2 3CLpro. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 1539–1544. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1801672>
- Lee, C. C., Kuo, C. J., Hsu, M. F., Liang, P. H., Fang, J. M., Shie, J. J., & Wang, A. H. J. (2007). Structural basis of mercury- and zinc-conjugated complexes as SARS-CoV 3C-like protease inhibitors. *FEBS Letters*, 581(28), 5454–5458. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.10.048>
- Ozaki, T., & Nakagawara, A. (2011). Role of p53 in Cell Death and Human Cancers. *Cancers*, 3(1), 994–1013. <https://doi.org/10.3390/cancers3010994>

- Pillaiyar, T., Manickam, M., Namasivayam, V., Hayashi, Y., & Jung, S. H. (2016). An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: Peptidomimetics and small molecule chemotherapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(14), 6595–6628. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01461>
- Regulski, M., Piotrowska-Kempisty, H., Prukąła, W., Dutkiewicz, Z., Regulska, K., Stanisław, B., & Murias, M. (2018). Synthesis, in vitro and in silico evaluation of novel trans-stilbene analogues as potential COX-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(1), 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.11.027>
- Schröter, D., Neugart, S., Schreiner, M., Grune, T., Rohn, S., & Ott, C. (2019). Amaranth's 2-Caffeoylisocitric Acid—An Anti-Inflammatory Caffeic Acid Derivative That Impairs NF-κB Signaling in LPS-Challenged RAW 264.7 Macrophages. *Nutrients*, 11(3), 571. <https://doi.org/10.3390/nu11030571>
- Shi, H., Dong, L., Jiang, J., Zhao, J., Zhao, G., Dang, X., Lu, X., & Jia, M. (2013). Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway. *Toxicology*, 303, 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.10.025>
- Wang, H., He, S., Deng, W., Zhang, Y., Li, G., Sun, J., Zhao, W., Guo, Y., Yin, Z., Li, D., & Shang, L. (2020). Comprehensive Insights into the Catalytic Mechanism of Middle East Respiratory Syndrome 3C-Like Protease and Severe Acute Respiratory Syndrome 3C-Like Protease. *ACS Catalysis*, 10(10), 5871–5890. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c00110>