

A EUROPEAN JOURNAL OF CHEMICAL BIOLOGY

# CHEM **BIO** CHEM

SYNTHETIC BIOLOGY & BIO-NANOTECHNOLOGY

## Accepted Article

**Title:** Deriving ligand orientation on weak protein-ligand complexes by DEEP-STD NMR in the absence of protein chemical shift assignment

**Authors:** Ridvan Nepravishta, Samuel Walpole, Louise Tailford, Nathalie Juge, and Jesus Angulo

This manuscript has been accepted after peer review and appears as an Accepted Article online prior to editing, proofing, and formal publication of the final Version of Record (VoR). This work is currently citable by using the Digital Object Identifier (DOI) given below. The VoR will be published online in Early View as soon as possible and may be different to this Accepted Article as a result of editing. Readers should obtain the VoR from the journal website shown below when it is published to ensure accuracy of information. The authors are responsible for the content of this Accepted Article.

**To be cited as:** *ChemBioChem* 10.1002/cbic.201800568

**Link to VoR:** <http://dx.doi.org/10.1002/cbic.201800568>

WILEY-VCH

[www.chembiochem.org](http://www.chembiochem.org)

A Journal of





%&-H#>8K( )5W?E' NOD j' E8#) 'VJV?P' '%, '%<)&E-4%QA<sup>BV2</sup>' : -)'
04( %&\Kc\CC')&YH4)' , '%V[a+), #5)' #84%'&'G-'E-'E%'<)'
E8&, #)+# 85.' 8;'. -)' .H\*'E%'&'>)>';8+', G;'. ', '>&4)'&' %&#
, +5E.5+) #).)+4'&%. '8&' <H' ( L!' , \*)E.+8, E8'H' %&# G%,
\*+) \$85, 6H' 5, )#': ;8+'. -)' #)\$) 68\*4)&' 8;'. -)' DMMOK3: D' ( L!'
%\*+&8%E-A<sup>BR2</sup>
7)' ;+,.' \*);;8+4)#' RD' -848&5E6) %+' B\K<sup>B</sup>\ ' :UT3\_
)F\*'+4)&., '8&' 04(%&\Kc\CC'A' : -)' \*+8.) '&' G%, ') FE-%&>)' #' '&'
BZ' 4 L' : +, #BB' DRU' <5;)+\* '\`A[ '%&#BZZ' 4 L' (%T6%'&#5, )#%' .
%'E8&E)&.+%'&'8; 'B'AR' 4 L'A'X'+, /'%'RD'<sup>B</sup>\K<sup>B</sup>\ ' :UT3\_+);)+&E)'
, \*)E.+54' 8;'. -)' \*+8.) '&' G%, '%E15+)' #' G-'E-' G%, ;'868G)' #' <H'
.G8' , \*)E.+%' '&' .-)' \*+), )&E)' 8; 'R' 4 L' %&# BR' 4 L' 8;'. -)'
\*%+%4%>&).'E' \*+8<)' : MLOU9A' : -)' , \*)E.+%' NX'>5+) 'B' %/ <' EP'
8<.%&)' #' '&' .-)' %<,) &E)' %&# '&' .-)' \*+), )&E)' 8; '8&E+), '&>'
E8&E)&.+%'&'8&', 8;': MLOU9' , -8G)' #' .-%.' .-)' \*+8<)' , )6)E.\$)6H'
'&.)+%E., ' G' .-)' , 84)' +), #5)' , 8;'. -)' \*+8.) '&' /' % , ' 8&6H' , 84)'
+), 8&8&E) , '&' .-)' , \*)E.+%' G+)' , '>&';E%'&6H';;E.)#/'% , ') &<H'
%#)E+)% , )# '&.)& , 'H' : -)' E-) 4'E%' , -;., ' 48., '%;;E.)#<H' .-)'
\*+), )&E)' 8;': MLOU9'G+)' Z[A]/Z[A' V/BaZ]/B'ABW/B'AR]/[A]/[A' V/
`AZV/' AW' / [AW]' \*+4' N35\*+8., '&>' S&+84%'&'8&' X'>5+) '3BPA' : -), )'
+), 8&8&E) , /' %&. -85>- '6%EQ'&'> , \*)E';E' % , '>&4)'&' /' %+' .H\*'E%'&'
8; '%6\*+-%. 'E' %&#'+84%' .E' %4' 8&'E'#, /' G-'6)' G)'E'&)' FE65#)' .-)'
\*+), )&E)' 8;'. -)' ( \ +)' , 8&8&E) , '&' 8;'. -)' , \*)E.+%' #5)' .8' .-)' ;%E.'
.-%' .-)' \*+8.) '&' G%, ' , 86\$%.)# ' '&' %' DRU' <5;)+A' : -)' #)'&.' ;#)
+), 8&8&E) , '+;84' .-)' : MLOU9K%.)&5%.)# ' :UT3\_ , \*)E.+%' 8;
'04(%&\Kc\CC' G+)' '&#)' #' '&' \$)+H' >88#%'>+) ) 4)&' G' .-)' .-)'
\*+)'#E.)#E-) 4'E%'&' , -;., ' 8; 'Q)H'%'&' -%'E' %&#'+84%' .E'+), #5)' ,
'&' .-)' <'&#&>' \*8EQ)' 8;'. -)' )&YH4)' N36) KRW[/ / S6) KCC[/ / K%6KWRZ/
: -+KWW` /' : H+KWRW/ : H+K] ` /' %&#': +\*K] a[PA<sup>BR2</sup>
: 8' ;5+.-) +) \$%6' #%. )' 85+%' \*+8%E-' %&#') FE65#)' ;%6 , )'
\*8 , '\$) , 'N'A)A/ <'&#&>' -8.K , \*8 , ' 85. , '#)' .-)' <'&#&>' , ') P/ G)'
E%+)' # 85: 486) E56%+)' #H&%4'E , ' NLDP' , "456%'& , /' %&' \*+8%E-
, 5EE) , , 566H' 5 , '#)' '&' .-)' \*% , . ' 8; '#)'& , 'H' 6'>%&#&' <'&#&>' \*8EQ) . ,
;8+'. -)' #)\$) 68\*4)&' 8; , ' 4%66' 486) E56)' '&' <'&+ , A<sup>BR2</sup> \ )+)' /' LD'
, "456%'& , 'G+)' 5, )#'. 8'E8& ;+4' .-)' %EE) , , <'6'. H' 8;': MLOU9' .8'
.-)' , \*)E';E' <'&#&>' \*8EQ)' 8; '04(%&\Kc\CC'A' : 8' );' E)'&6H'
)F\*'+8+)' .-)' E8&;>5+%'&'8&6' , '%E)' 8;'. -)' 04(%&\Kc\CC'K
: MLOU9' , H,.) 4/ .-))' #' ;)+&' LD' %\*+8%E-), ' G+)' )'
E8&, #)+# 'N'P' 68&>' LD' N'BAZ' μ, P' G' .-)' 68G' E8&E)&.+%'&'8&' 8;
: MLOU9' NBZ' 4 LP' , %+, '&>'+84' %'+%&#84' E8&;>5+%'&'8&' 8;'. -)'
, H,.) 4/ 'N'P'B]' '&#)' \* )&#)'&.' +)' 6'E%' , '8; , -8+.' LD' N'ZA[ μ , '.8%'&' BZ'
4 L' 8;': MLOU9P/ %&# N'P' B]' '&#)' \* )&#)'&.' , -8+.' +)' \*6'E%' LD'
, "456%'& , 'G' .-)' %'->- 'E8&E)&.+%'&'8&' NWZ b' GIG' 8;': MLOU9' '&'
G%.)+Q&8G&' % , ') L' FLD' %\*+8%E-A<sup>BR2</sup>
S&)' %E-' E% , )/ G)' ;+,.' %&66HY)' #' .-)' <%EQ<8&)' ! L3D' 8;
'04(%&\Kc\CC' : ;8+)' %E-' .+%)E.8+H' %&# , -8G)' #' .-%.' .-)'
\*+), )&E)' 8;': MLOU9' #' #'&' 8;';;E.)# .-)' , +5E.5+) '8;'. -)' \*+8.) '&' /
)\$)'&' G' .-)' L' FLD/ '&' G-'E-' .-)' , 86\$)'&' E8&' %&#)' WZ b' GIG'
: MLOU9/ % , ') %\$)+%>)' <%EQ<8&)' ! L3D' G% , ' 8&6H'
%\*+8F' 4%) 6H' B' m' N, ) )' 35\*+8+.'&>' S&+84%'&'8&PA' S&' .-)' E% , )' 8;
.-)' 68&>' LD' %&#'. -)' B]' , -8+.' +)' \*6'E%' , /' '&' G-'E-' .-)' +)' G+)'
+)' 6%.' \$) 6H' ;) G' 486) E56)' , 8;': MLOU9' '&' .-)' , "456%'&'8/ .-)'
'&.)+%E.'&'<.)G)'&' : MLOU9' %&# '04(%&\Kc\CC' G% , '%&66H, )#
<H' E84\*5.'&>'. -)' E8&.%E., '<.)G)'&' : MLOU9' %&#)' %E-' +), #5)'
'&' 04(%&\Kc\CC' 8\$)+'. -)' E85+ , ' 8;') %E-' .+%)E.8+H' '&' 8+)' +)' .8'
E8&, +5E.' % ;+%E.' 8&66' 8EE5%'&EH' 4%' \*+;8+)' %E-' +), #5)' A' S&' .-)'
E% , )' 8;': L' FLD/ '&' G-'E-' .-)' +)' G+)' C[B' 486) E56)' , 8;': MLOU9'
'&' .-)' <85&#&'&>' <8F/ .-)' 8EE5%'&EH' G% , ' 4%) , 5+) #<H' 5 , '&>' %
ZAW' m' >+ #' .8' E+)' %.) <'&' ;8+)' %E-' : MLOU9' 486) E56)' '&' %E-'

;+%4)' 8;'. -)' .+%)E.8+HA' : -)' +), 56.'&>' CD' .-)' , 8>+%4 , 'G+)' .-)' &
\$ , 566Y)' #<H' 4)' %& , '8;'. -)' , 84 , - , - ;) %5+) '&' OH LU9/<sup>BR2</sup> 5 , '&>'

H6' A#'(IC'MF%'&'8&' 8;'. -)' %>+84%' .E' , \*)E.+6%+)'>'8&' 8;'. -)' : UT3\_ , \*)E.+%' 8;
'04(%&\Kc\CC' B'AR' 4 L' '&' .-)' %<,) &E)' \*J/ '&' .-)' \*+), )&E)' 8; 'R' 4 L' 6J/ %&# BR'
4 L' 2J/ 8;'. -)' %>+4%>&).'E' \*+8<)' : MLOU9A' !)' #E'4E6) , ' ->->'&' . , 84)'
+), 8&8&E) .-)' %;E.)#<H' .-)' \*+), )&E)' 8;': MLOU9' N, ) )' %6, 8' 35\*+8+.'&>
S&+84%'&'8&' X'>5+) '3BPA'

% , .+5E.5+) %\$)+%>)' # 8\$)+'. -)' G-86)' .+%)E.8+H' ;8+ ' !> (%&\K
c\CC'NX'>5+) 'RPA'
X'+, .6H/ .-)' 68&>' LD' , "456%'&'8&' E8&.%&6&>' %' 68G'
E8&E)&.+%'&'8&' 8;': MLOU9' #' #' 4%' \*+ , )\$)+%6' <'&#&>' -8.K , \*8 , '
'&E65#&>' .-)' %>)' 8;'. -)' <'&#&>' , ') / <5'. -)' 85.E84)' G% , '
#) \* )&#)'&' 8&' .-)' , %+, '&>' E88#&'&.) , ' 8;'. -)' , H,.) 4A' : 8'
8\$)+E84)' .-)' , " , 5) / .-)' , %4)' )F\*'+4)'&' G% , '+' \* )% . #' G' .-)' B]'
#';;)+&' '&#)' \* )&#)'&' , -8+.' +)' \*6'E%' , ' 8; ' WZ & , ') %E-' /' ;868G'&>'
\*+) \$'85 , '\*+8.E8&A<sup>12</sup> S&' .-)' E% , )/ %&. -85>- '4%' \*+8&>' 8;'. -)' <'&#&'&>
-8.K , \*8 , ' G% , ' E6) %> / .-)' ) F.) & , '8&' 8; , %4 \*6'&>' 8;'. -)' , 5+;8&E)'
G% , '&' E84 \*6) .) N35\*+8+.'&>' S&+84%'&'8&' X'>5+) '3WPA' ^ , '&>' .-)'
L' FLD' %\*+8%E- /' .-)'>- ' E8&E)&.+%'&'8&' 8;'. -)' \*+8<)' )&' %<6)' #'
48 , ' 8;'. -)' \*+8.) '&' , 5+;8&E)' .8' <' 4%' \*+)' #' '&' %' , -8+.' .4) A' S&'
8+)' +)' .8' %\$8' #<' % , '&>' .-)' , H,.) 4' <H' .-)' , %+, '&>' E88#&'&.) , /' BR'
'&#)' \* )&#)'&' .+%)E.8+)' , ' G+)' +5&' , %+, '&>' ;84' #' ;;)+&' )&' '&' %6'
+%&#84' E8&;>5+%'&'8&', 8;'. -)' , H,.) 4A' X'>5+) ' R' # , %6H, .-)'
%\$)+%>)' , +5E.5+) '8;'. -)' \*+8.) '&' .8>.)+)' G' .-)' 8EE5%'&EH'>+)' #'

! "#\$%&' (#&)\*\$+, (-\$. \*), (\$/ "\$\$"'\$/ (\*(' (0\$1+23%' / 45)&+, 6#% . '\$
\$
\$

, -8G'&>' .-%.' .- )' %+) ' 8; ' .-) ' Q&8G&' <'&#&>' ,'. )' 8; ' .-) ' R/' K  
%&-H#+8K ( ) 5W?E' 6'>%&#&' ,'. -) ' 4' f8+ ,'. )' ;8+ ' .-) ' '&.' +%E.' 8&' G.' -'  
. -) '\*%+% 4%>&).' E' \*+8<)' A'

<'&#&>' \* 8EQ) ./ ' \*%+. 'E56%+6H' G- )&' &8' E- ) 4 'E%6' , -; , ; +84' .- )'  
\*+8. ' &' %+) '%\$%' %<6)' A'  
X'>5+) ' C%' , -8G, ' .- )' + , 56. '&>' ) F\*'+) 4 ) &.%6' %\$) +%>)'  
DMMOK3 : D' 4 %\* ' 8; ' R/' K%&-H#+8K ( ) 5W?E' <'&#&>' .8' 04 ( %& \ K  
c \ CC' A'

H5' A#'' (G' D' .+<5.' 8&' 8; ' : MLOU9' N+) # 4 ) , -P' %>85&# ' ! > ( %& \ K c \ CC' N>+) H'  
E%+. 88&P' % , #) .) +4' &' #<' H' L' FLD' A' : -) # , .+<5.' 8&+ ) \$) %6 , % , '&>6' ) 6%+>)' -8. K  
, \*8. ' .- ) ' Q&8G&' R/' K%&-H#+8K ( ) 5W?E' <'&#&>' ,'. )' +) \$) %6' &>' .- %.' : MLOU9'  
E%&' %E. % , '%\*+8<)' .8' , ) E' \$) 6H' %>+).' +) , #5) , '8; ' .- ) '<'&#&>' ,'. )' A'

H5' A#'' (E' C' P' MF' )+ 4 ) &.%6' %\$) +%>)' DMMOK3 : D' : %E.8+ , '8; ' .- ) '<'&#&>' 8; ' R/' K  
%&-H#+8K ( ) 5W?E' .8' 04 ( %& \ K c \ CC' / 8<' %&' # ; +84' RW' # ; ; ) &.' %6' ) \* .8' \*'  
4 % \* , ' .- +85>-' , ) 6) E' \$) , %5+%.' 8&' %.' \*%+ , '8; ; +) 15) &E' , ; +84' .- ) . ' G8' . . .'  
) F\*'+) 4 ) &.%66H' #) .) +4' &' #<' H' .- ) : UT3\_n : MLOU9' ) F\*'+) 4 ) &.%6' %\*+8%E-0'  
, ) . ' B' N' Z' A' ] / ' Z' A' V' / ' B' A' Z' ] / ' B' A' B' W' / ' B' A' R' ] \* \* 4 P' %&# , ) . ' R' N' ] A' ] / ' A' V' / ' A' Z' V' / ' A' W' / ' [ A' W' ]'  
\* \* 4 P' N , ) ) ' 35 \* \* 8+ , '&>' S& ; 8+ 4 % . ' 8&' X' > 5+ ) ' 3CP' A' <P' : - ) 8+ , ' E%6' %\$) +%>)' DMMOK  
3 : D' : %E.8+ , ' E%6E56%.) # ' G' .- ' TU ! TML ? K3 : ' 5 , '&>' +%&>)' , '8; ' , %5+%.' 8&  
; +) 15) &E' , ' E84 \*+ ) - ) &#&>' .- ) ) F\*'+) 4 ) &.%6' %\$65) , '&.' .- ) ' E%6E56%.' 8&A''

: - ) ' 4 % \* ' - > - 6' > - . , ' .- %.' T \ c / \ C% / \ C ) I / \ W' %+) ' 8+ ) & .) #'  
.8G%+ # ' %6' \* - % . ' E' + ) , #5) , ' \* +8.8& , / ' G- ) + ) % , ' ] / ' \ ' \ V' \*+ ) , ) & .'  
6' . . 6' ) .8' & 8' \*+ ; ) ; +) # ' 8+ ) & . % & 8' / % & # ; ' & % 66H' \ a' / \ a' ) % & # ' [ '  
\* +8.8& , ' %+ ) ' 8+ ) & .) # ' .8G%+ # ' +84 % . ' E' + ) , #5) , A' : - , ' + ) , 56. ' . , ' &'  
) FE) 66) & . % >+ ) ) 4 ) & . ' G' .- .- ) ' E+H , %6' , +5E.5+ ) ' 8; ' .- ) ' E84 \* 6) F'  
< .) G) ) & ' R/' K%&-H#+8K , %6' E' %E' # ' %&# ' 04 ( %& \ K c \ CC' A' ) : 8'  
E8& ; +4' .- % . ' 85+ ) %\$) +%>)' DMMOK3 : D' 4 %\* ' , ' %' +) 6' %<6)'  
) \*+ ) , ) & . % . ' 8& 8; ' .- ) ' %E- .) E.5+ ) ' 8; ' .- ) '<'&#&>' \* 8EQ) ./ ' G' )'  
; 5+ .- ) +) E%+ ) # ' 85. ' %' E84 \* %+ , 8& .8' .- ) 8+ , ' E%66' \*+ ) # ' E.' 8& , ' 8; ' .- )'  
) %\$) +%>)' DMMOK3 : D' 4 %\* ' 5 , '&>' .- ) ' TU ! TML ? K3 : ' %\*+8%E-'  
N , ) ) ' 35 \* \* 8+ , '&>' S& ; 8+ 4 % . ' 8&P' A' VZ : - ) ' E%6E56%.) # ' %\$) +%>)' DMMOK  
3 : D' : %E.8+ , ' .-8G&' &' X' > 5+ ) ' C<' 5 , '&>' TU ! TML ? K3 : ' %+ ) ' &'  
) FE) 66) & . % >+ ) ) 4 ) & . ' G' .- .- ) ) F\*'+) 4 ) &.%66H' 8<' %&' # ' 8& ) , A' : - , '  
) + , 56. : 5+ .- ) +) \$%6' # % . ) , ' 85+ ) %\*+8%E- / # ) 4 8& , + % . '&>' .- % . ' .- )'  
: MLOU9K< % , ) # : UT3\_ ' %\*+8%E- , ' %' +) 6' %<6)' %&# ' \* 8G) ; 56'  
' %\*+8%E- ; 8+ .- ) # ) & . ; ' E.' 8& 8; ' .- ) , ' 5' . %<6' ) , ) . ' 8; ' , %5+%.' &>  
; +) 15) &E' , ' 8'E%+H' 85.' DMMOK3 : D' ( L ! , .5# ) , '&.' .- ) %< , ) &E' )  
8; \*+8. ) &' E- ) 4 ' E%6' , - ; , % , '> & 4 ) & . A' )

: - , ' + ) , 56. ' E6' %>6H' ) FE65# ) , ' .- ) \*+ ) , ) &E' 8; : %6 , ) \* 8 , ' \$) , '  
' %&# / 4 8+ ) \* 4 \* 8+ . % & . 6H' / E8& ; +4 , ' .- % . ' : MLOU9' , ' , ) 6) E' \$) ; 8+ .- )'  
<'&#&>' ,'. )' A' : 8> .- ) +) ' G' .- .- ) ' : MLOU9' 04 ( %& \ K c \ CC'  
' & .) +%E.' 8& : UT3\_ ) F\*'+) 4 ) & . / .- ) , ) ' LD' # % . % < 5' 6# ' % ' , 86' #'  
' %>+ 54 ) & . ; 8+ .- ) ' 5 , ) ' 8; ' : MLOU9K< % , ) # : UT3\_ ) F\*'+) 4 ) & . , ' 8'  
' # ) & . ; H' , \* ) E' ; ' E' E- ) 4 ' E%6' , - ; , ; +84' + ) , #5) , ' &' .- ) '<'&#&>'  
' \* 8EQ) . ' 8' \*+ ; +84' .- ) ' DMMOK3 : D' ( L ! ) F\*'+) 4 ) & . , A' )

7 ) .- ) &' E%+ ) # ' 85. ' .- ) ' DMMOK3 : D' ( L ! , .5#H' 5 , '&>' .- ) '  
; +) 15) &E' , ' # ) & . ; # <' H' .- ) : MLOU9' %\*+8%E- A' 04 ( %& \ K c \ CC'  
NWZ' 5 L P' ' &' .- ) \*+ ) , ) &E' 8; ' R/' K%&-H#+8K ( ) 5W?E' NB' 4 L P' ' &' BZ'  
4 L : + , K#BB' D' R U' < 5 ; ; + \* \ ' A' [ ' %&# BZZ' 4 L ( % T 6' . ' Ra' [ ' d' G' % ,  
, %5+% .) # ' G' .- .- % & ' 8; ' c % 5 , % & \* 56 , ) , ' 8; ' WZ' 4 , ) % E- ; 8+ Z' A' W'  
, ) E8& # , / ' E) & .) +) # ' 8& .- ) ' E- ) 4 ' E%6' , - ; , ; 8; ' .- ) '<'&#&>' -8. K  
, \*8. , ' Z' A' ] / ' Z' A' V' / ' B' A' Z' ] / ' B' A' B' W' / ' B' A' R' ] / ' A' ] / ' A' V' / ' A' Z' V' / ' A' W' / ' [ A' W' ] \* \* 4 A' )  
3' &E' ) .- ) ' %< , ) &E' 8; ' E- ) 4 ' E%6' , - ; , ' % , '> & 4 ) & . ' 8; ' .- )'  
' \*+8. ) &' \*+ ) \$) & . , ' .- ) '+ # % % . ' 8& ; +) 15) &E' , ' .8' , \* ) E' ; ' E' \*+8.8& , ' &'  
. - ) '<'&#&>' \* 8EQ) . ; +84' <' &> Q&8G& / G' ) \*+8\*8. ) .- ) +) %' 88\$) 6'  
' %\*+8%E- e' ' & .) % # ' 8; ' 5 , '&>' % ' , '&>6' ) \* %+ ; 8; ; +) 15) &E' , ' ; 8+  
' # ) .) +4' &' &>' .- ) # ; ; +) & . % 6' ) \* .8' \* ) 4 % \* ' 8; ' .- ) ' 6' > % & # ' N D M M O K  
3 : D' 4 % \* P' BZ' / % & ' ) 5& ) 4' ' 4' % \* \* +8%E- , -856# <' ) ; 866G) # A' X' + , /'  
. - ) ' DMMOK3 : D' : %E.8+ , ' %+ ) ' E%6E56%.) # ' ; 8+ ) %E- ) F\*'+) 4 ) & .'  
) + , 56. '&>' ; +84' %66' .- ) ' \* 8 , '<6' ) \* %+ , ' 8; ' %6' \* - % . ' E' % & # ' % +84 % . ' E'  
; +) 15) &E' , ' ) F\*'+) 4 ) & . % 66H' # ) & . ; # < ; 8+ ) ' N35 \* \* 8+ . '&>'  
S& ; 8+ 4 % . ' 8&' X' > 5+ ) ' 3CP' A' S& ; 85+ E% , ) / .- , ' + ) , 56. # ' # ' &' .8. % 8; ' R/W'  
# ; ; +) & . % 66' ) \* .8' \* ) 4 % \* , A' X' % & 66H' / % 66' .- ) ' 8<' % & ) # ' DMMOK3 : D'  
' : %E.8+ , ' %+ ) %\$) +%>)' # ' .8' 8<' % & ' % 5& ' 15) ' DMMOK3 : D' 4 % \* A' : - , '  
' %\*+8%E- ' \*+8#5E' , ' %' 4 8+ ) %EE5% .) # ' \* ) E.' 8& 8; ' .- ) ' 8+ ) & . % . ' 8&  
' % & # ' .- ) ' & . % 5+ ) ' 8; ' .- ) % 4' 8' %E' # , ' 5+85&#&>' .- ) ' 6' > % & # ' &' .- )'

? < 85. ' .- ) > ) & + % 66' % \* 6' E% < 6' H' 8; ' .- ) , % \*+8%E- / % 66' . -85> -'  
( - ) + ) ' G' ) - % \$) ' % \* 6' # ' . ' .8' % & ' ) & YH4 ) ' G' .- ) % ' 86%+ <' &#&>'  
' \* 8EQ) . ' % \$8+ &>' \ K < 8&# ' & .) +%E.' 8& , ' G' .- : MLOU9' / .- % , < ) & ) &  
' \*+ ) \$' 85. 6H' , -8G& .- % . ' .- ) ' & .) +%E.' 8& < .) G) ) & . ' \*+8. ) & . ' % & #'  
' : MLOU9' E%&' &' & \$86\$ ) G) % Q' % \$ & # ' # ) + 7 % % 66 , ' ; 8+ E) , / - H# + 8 > ) &  
< 8&#&>' % & # ' - H# + 8 \* - 8 < E' ' 8& , A' 3 ) \$) + % 66 , ' ; 8+ , ' -8+ , ' - % \$) '  
' # ) , E+ < ) # ' & .) +%E.' 8& , ' 8; ' : MLOU9' G' .- \*+8. ) & . ' , 5E- % , '  
' ^ < 15' .&' / 9H, 8YH4 ) / : ) & # % 4 , . % . / 3 , 8' # ' THE 8 \* - H66' / j : O5' B' K  
RR2' \*+ ) , ) & . '&> # ; ; +) & . - H# + 8 \* - 8 < E' . HI - H# + 8 ; ' 6' E' . H' \*+8; 6' , ' &' .- ) +'  
<'&#&>' ,'. ) / ' G' - E- 4 % Q) , ' 5 , ' E8& # ) & . ' 8& .- ) > ) & + % 6'  
' % \* 6' E% < 6' H' 8; ' .- ) & ) G' \*+8.8E66' ; 8+ # ; ; +) & . ' H \* ) , ' 8; ' \*+8. ) &  
' . % >+ ) . A' ' \_ ) / , 84' ) F\*'+) E) # ' 6' 4 % . ' 8& , ' %+ ) .- % . ' : MLOU9'  
, -856# <' &#&' .- ) \*+8. ) &' G' .- 68G' % ; ' & . H' / .8' % 668G' % & ' ) H'  
' & .) + + ) . % . ' 8& 8; ' .- ) , \* ) E. + % & ' .- ) % < , & E' ) % & # ' &' .- ) \*+ ) , ) & E' )  
8; ' .- ) ' % \* + 8 % 4 % > & . ' E' % > ) & . / % & # ' . ' , -856# & 8. ' & # 5E' ) ' E- % & > ) , ' &'  
. - ) ' E8& ; 8+ 4 % . ' 8& 8; ' .- ) \*+8. ) &' 5 \* 8& <' &#&> / G' - E- ' G8566' 6' ) # #'  
' .8' 4' , & .) + + ) . % . ' 8& 8; ' + ) , 8& % & E' , ' .8' E8& , # ) + ; 8+ ' DMMOK3 : D'

! "#%&' (#&)\*\$+, (-\$.\*(), (\$/'"\$&'"/(\*('(\$1+23%''(/45)&+,6##.'\$

\$  
\$



