

# „Molekulare Biophysik“

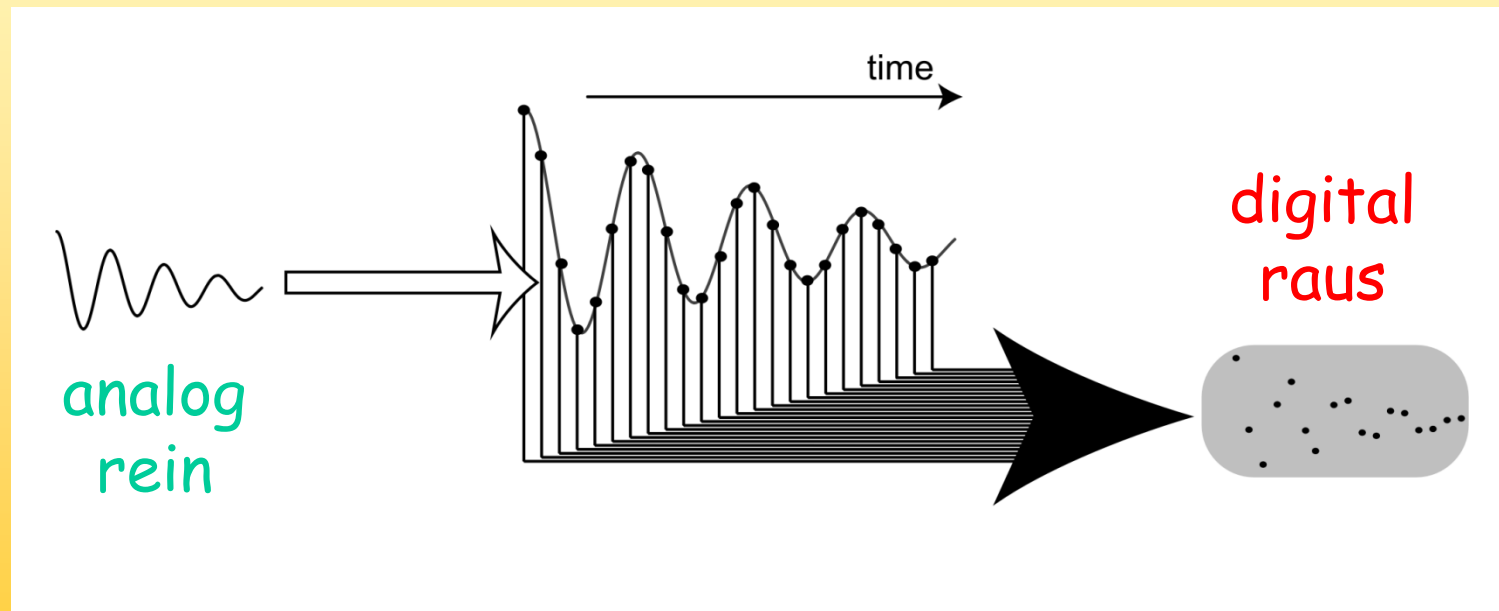
## NMR-Spektroskopie (Teil 5)



# Das „dynamic range“ Problem

## Das „dynamic range“ Problem

Wir haben ja schon gesehen, dass das Signal für die Auswertung digitalisiert wird, also in binäre Zahlen verwandelt wird.



## Das „dynamic range“ Problem

$2^{16}$
$2^{15}$
$2^{14}$
$2^{13}$
$2^{12}$
$2^{11}$
$2^{10}$
$2^9$
$2^8$
$2^7$
$2^6$
$2^5$
$2^4$
$2^3$
$2^2$
$2^1$
$2^0$

Der ADC (Analog-Digital-Converter) hat bei einem modernen Spektrometer 16 bis 18 Bit. Der Empfänger, der das Signal aufnimmt, das später digitalisiert wird, muss so eingestellt werden, dass das größte Signal durch diese bits angemessen dargestellt wird.

## Das „dynamic range“ Problem

$2^{16}$
$2^{15}$
$2^{14}$
$2^{13}$
$2^{12}$
$2^{11}$
$2^{10}$
$2^9$
$2^8$
$2^7$
$2^6$
$2^5$
$2^4$
$2^3$
$2^2$
$2^1$
$2^0$

Das größte Signal wird das vom Lösungsmittel sein, das es ja in sehr hoher „Konzentration“ vorliegt.

$\text{H}_2\text{O}$  (18 g/mol), Dicht 1.0, 55 mol/ltr

$\text{CHCl}_3$  (119 g/mol), Dicht 1.5, 12 mol/ltr

DMSO (78 g/mol), Dicht 1.1, 14 mol/ltr

## Das „dynamic range“ Problem

$2^{16}$
$2^{15}$
$2^{14}$
$2^{13}$
$2^{12}$
$2^{11}$
$2^{10}$
$2^9$
$2^8$
$2^7$
$2^6$
$2^5$
$2^4$
$2^3$
$2^2$
$2^1$
$2^0$

Die Substanzen liegen aber u.U. nur mit eine Konzentration von 1 mM vor, d.h. in wässriger Lösung ist 55 000 mal soviel Lösungsmittel wie Substanz.

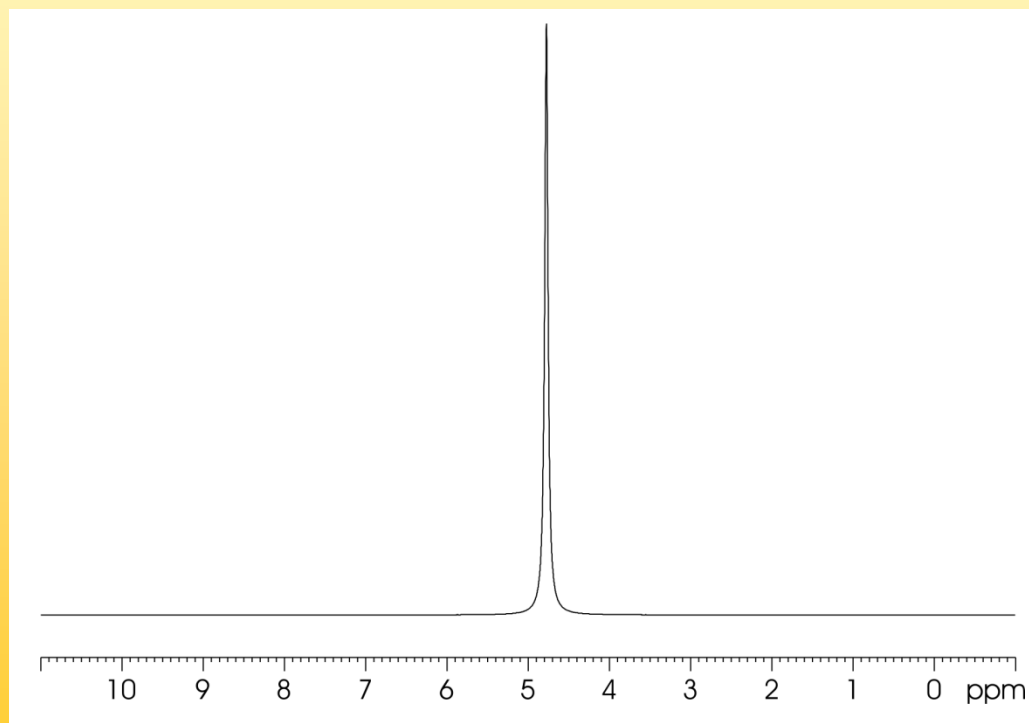
$$2^{16} = 65536$$

Wird also das Signal des Lösungsmittels gut digitalisiert, dann findet man das Substanzsignal zusammen mit dem Rauschen im untersten Bit

## Das „dynamic range“ Problem

In einem Spektrum eines Proteins in wässriger Lösung sieht man nur schwer das Protein

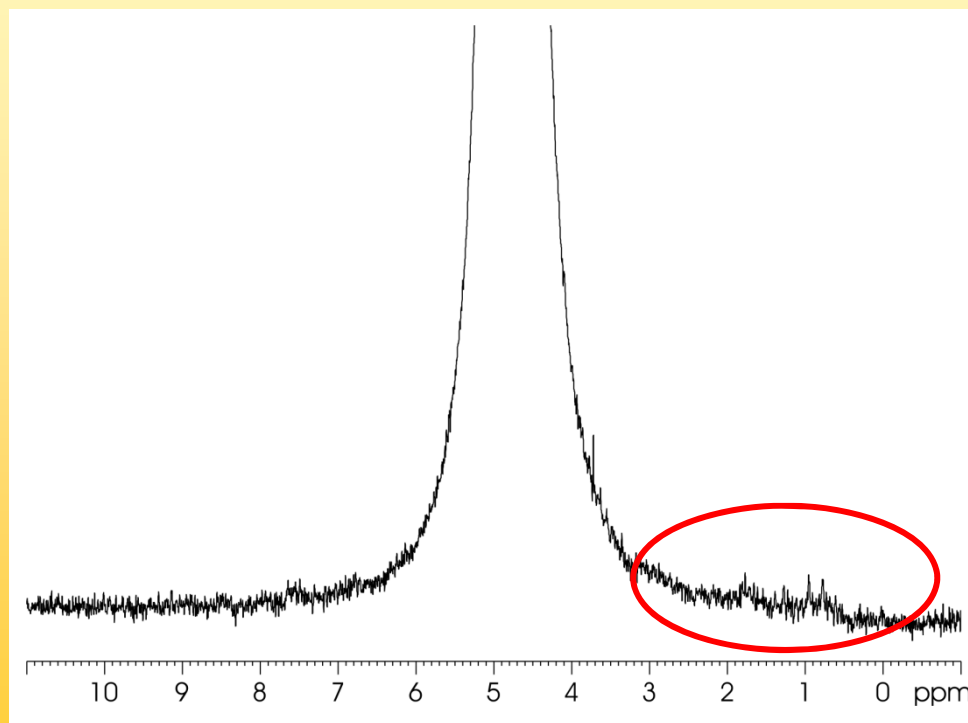
$2^{16}$
$2^{15}$
$2^{14}$
$2^{13}$
$2^{12}$
$2^{11}$
$2^{10}$
$2^9$
$2^8$
$2^7$
$2^6$
$2^5$
$2^4$
$2^3$
$2^2$
$2^1$
$2^0$



# Das „dynamic range“ Problem

$2^{16}$
$2^{15}$
$2^{14}$
$2^{13}$
$2^{12}$
$2^{11}$
$2^{10}$
$2^9$
$2^8$
$2^7$
$2^6$
$2^5$
$2^4$
$2^3$
$2^2$
$2^1$
$2^0$

Man muss es sehr vergrößern, doch Proteinsignale sind nah am Rauschen





## Das „dynamic range“ Problem

$2^{16}$
$2^{15}$
$2^{14}$
$2^{13}$
$2^{12}$
$2^{11}$
$2^{10}$
$2^9$
$2^8$
$2^7$
$2^6$
$2^5$
$2^4$
$2^3$
$2^2$
$2^1$
$2^0$

Das Lösungsmittelsignal muss also entfernt werden.

Eine Vorgehensweise ist die Deuterierung des Lösungsmittels. Ist DMSO zu 99.97 % deuteriert entspricht das einer Protonenkonzentration 4 mM, das sind nur noch  $2^2$

## Das „dynamic range“ Problem

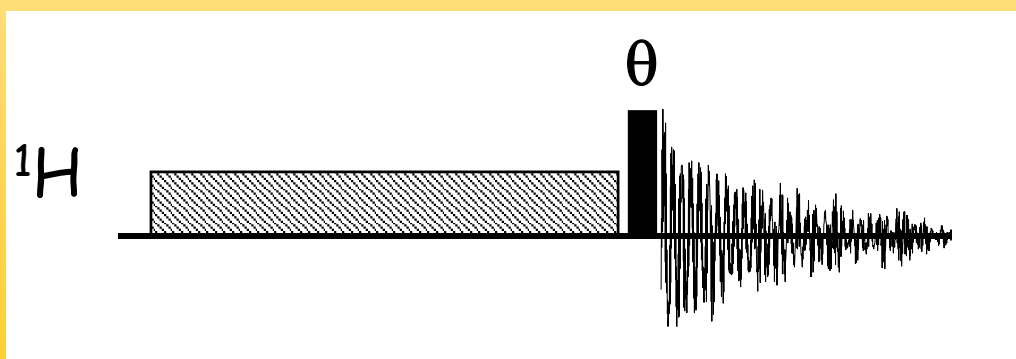
$2^{16}$
$2^{15}$
$2^{14}$
$2^{13}$
$2^{12}$
$2^{11}$
$2^{10}$
$2^9$
$2^8$
$2^7$
$2^6$
$2^5$
$2^4$
$2^3$
$2^2$
$2^1$
$2^0$

Allerdings funktioniert das nicht wenn Lösungsmittel und Substanz austauschbare Protonen haben.  $\text{CHCl}_3$  kann problemlos durch  $\text{CDCl}_3$  ersetzt werden,  $\text{H}_2\text{O}$  aber nicht durch  $\text{D}_2\text{O}$  und  $\text{CH}_3\text{OH}$  nur durch  $\text{CD}_3\text{OH}$ , sonst verschwinden austauschbare Protonen. In diesen Fällen muss man das starke Lösungsmittelsignal experimentell unterdrücken

Lösungsmittelunterdrückung

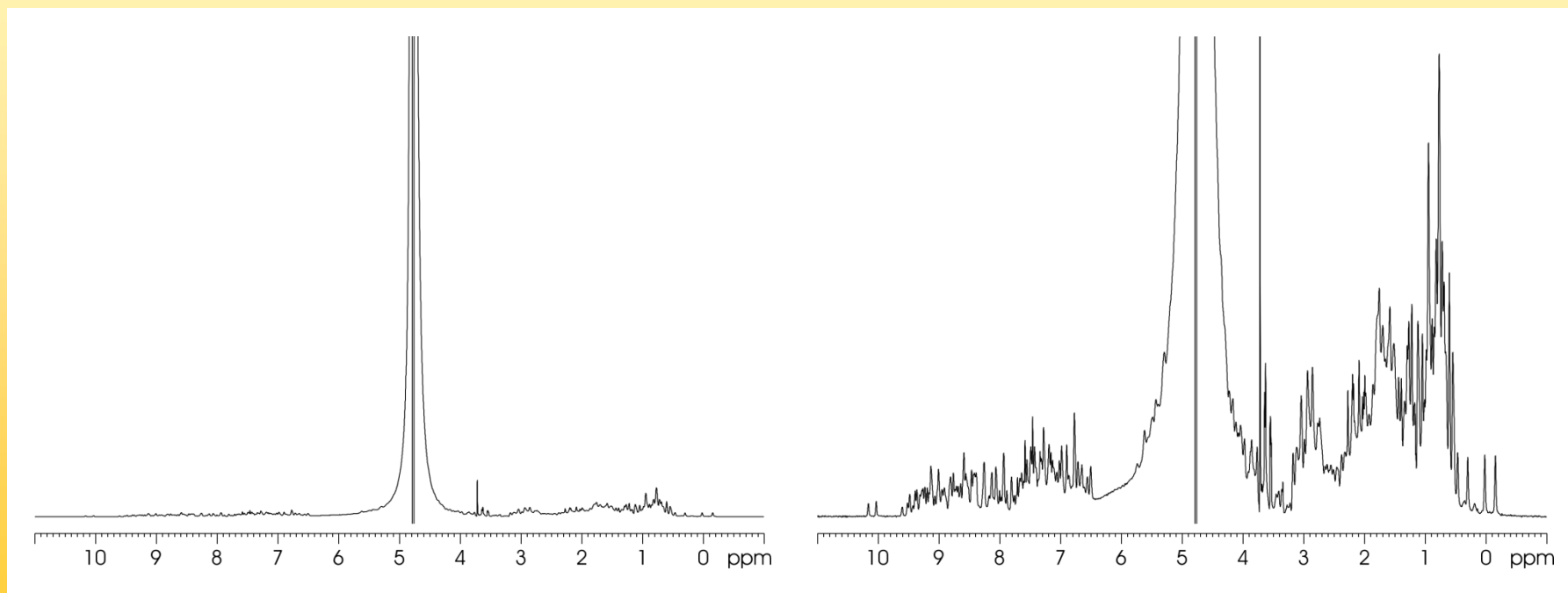
## Lösungsmittelunterdrückung

Die einfachste und robusteste Lösungsmittelunterdrückung ist die „**Vorsättigung**“, bei der vor Beginn des eigentlichen Experiments mit einem langen, schwachen und daher sehr selektiven Puls auf das Lösungsmittel eingestrahlt wird. Das erfordert aber, dass die Spektrenmitte auf der Lösungsmittelfrequenz sitzt.



## Lösungsmittelunterdrückung

Das Wasser verschwindet zwar nicht vollständig, aber das „dynamic range“ Problem wird überwunden



## Lösungsmittelunterdrückung

### Vorteile

Die Methode ist mit jedem NMR-Experiment kombinierbar

Man braucht keinen  $90^\circ$ -Puls zu kennen

### Nachteile

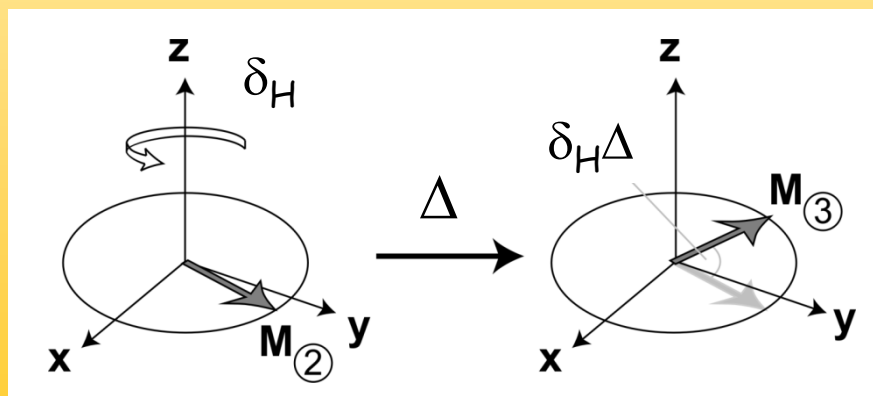
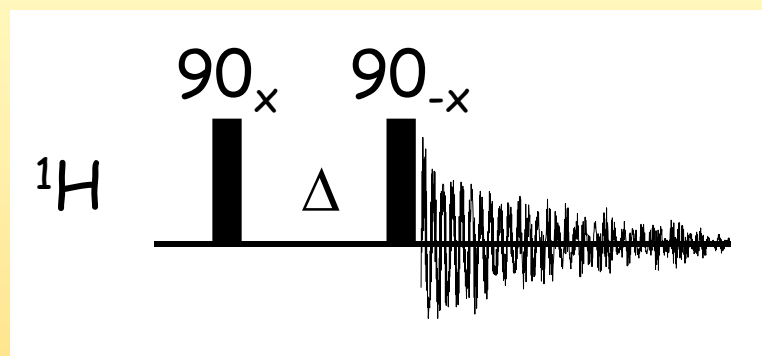
Das Restsignal kann bei ungünstigen Verhältnissen breit und groß sein

Die Sättigung kann sich auf austauschbare Protonen übertragen

Der Bereich der Einstrahlung ist vollständig gelöscht

# Lösungsmittelunterdrückung

Ein Experiment, das auf die Sättigung verzichten kann, ist die **1-1-Sequenz**, die sehr simpel ist.



Je nach chemischer Verschiebung  $\delta_H$  bewegen sich die Spins unterschiedlich weit

## Lösungsmittelunterdrückung

Der Wert  $\delta_H$  ist relativ zur Spektren-Mitte („on-resonanz“) zu sehen. Die wird bei wässrigen Lösungen immer auf der Wasserfrequenz positioniert (was schon beim Vorsättigen unumgänglich ist).

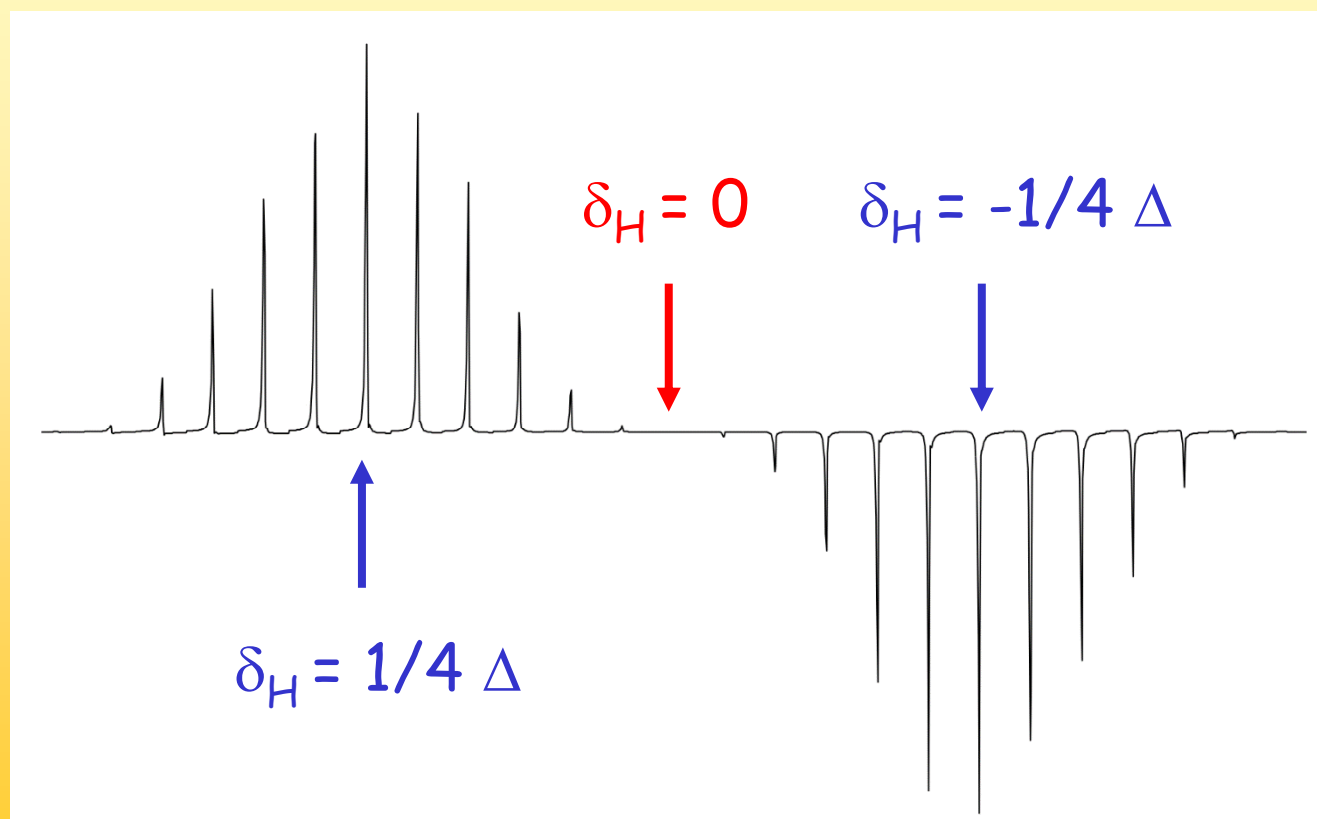
Für das Wasser ist also der Wert  $\delta_H(\text{H}_2\text{O}) = 0$ . Im Vektormodell ausgedrückt hat sich die Magnetisierung des Wassers zwischen den beiden Pulsen nicht bewegt und wird einfach wieder in die z-Richtung gedreht. Das ist unabhängig von  $\Delta$  !

Die Spins die genau  $90^\circ$  weit „gelaufen“ sind, werden nicht in die z-Richtung gedreht und ergeben somit ein Signal.

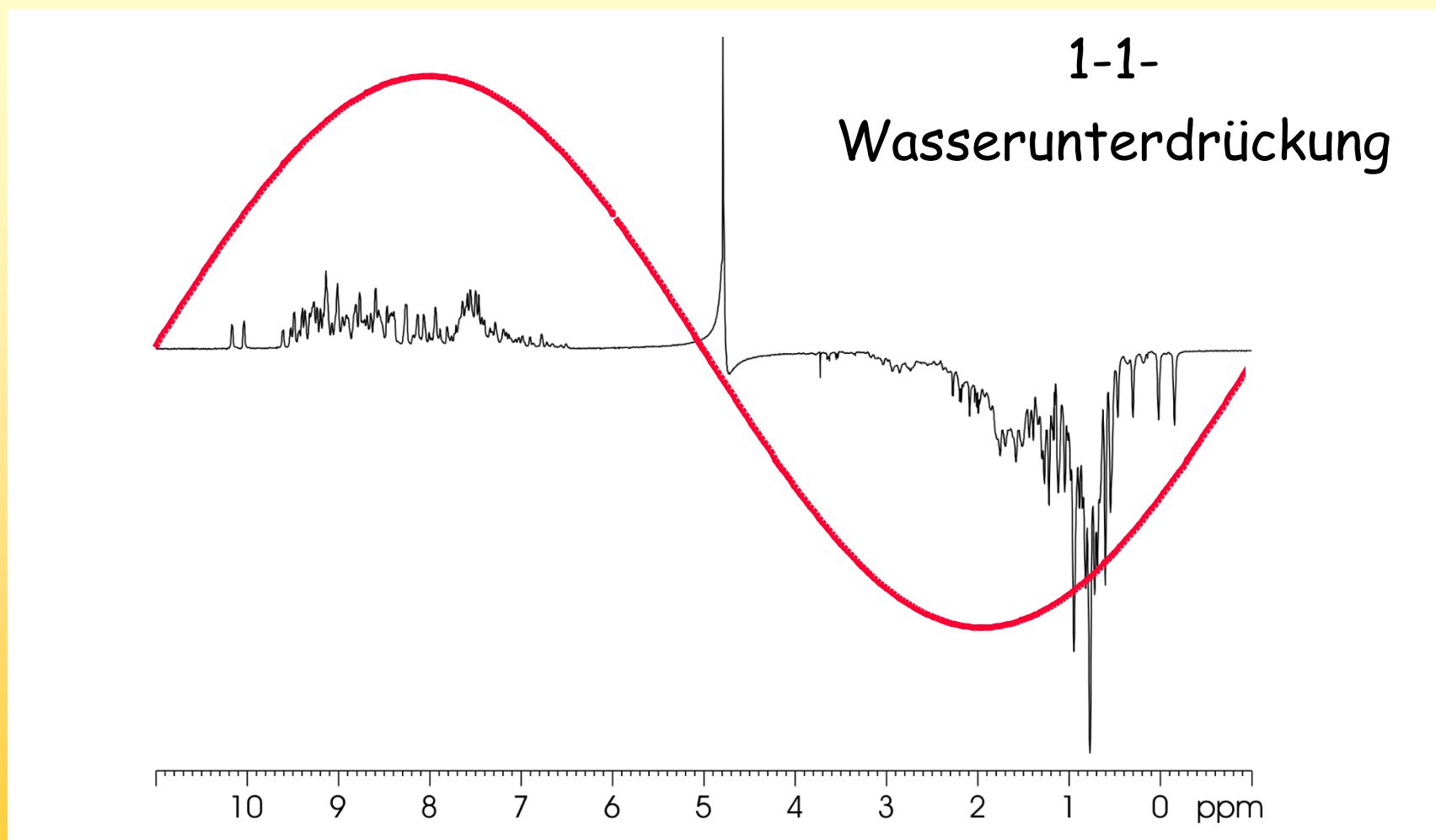


## Lösungsmittelunterdrückung

Das Anregungsprofil kann man mit einer einfachen Probe experimentell bestimmen



# Lösungsmittelunterdrückung



## Lösungsmittelunterdrückung

### Vorteile

Die Methode vermeidet Sättigung der austauschbaren Protonen

Sie lässt sich mit vielen Experimenten kombinieren und braucht keine besondere Spektrometerausrüstung

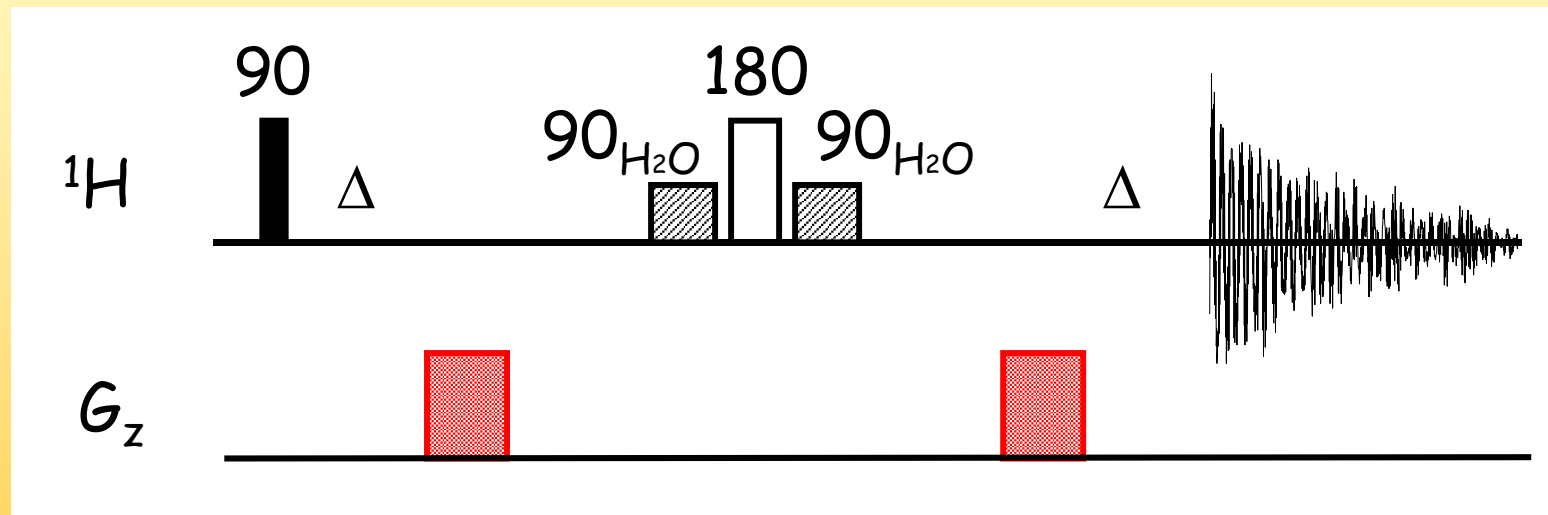
### Nachteile

Das Restsignal kann bei ungünstigen Verhältnissen breit und groß sein, der Sinus hat einen schmalen Nulldurchgang

Man braucht den  $90^\circ$ -Puls

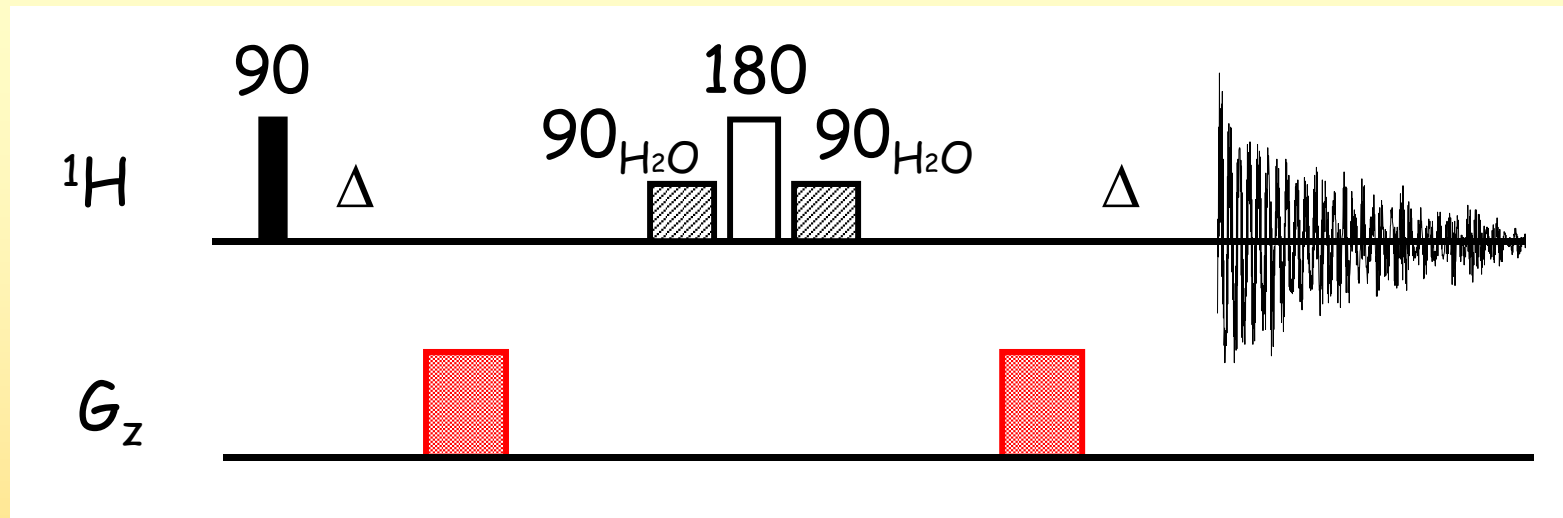
## Lösungsmittelunterdrückung

Das Experiment, das eine optimale Lösungsmittelunterdrückung bietet ist die **WATERGATE-Sequenz**



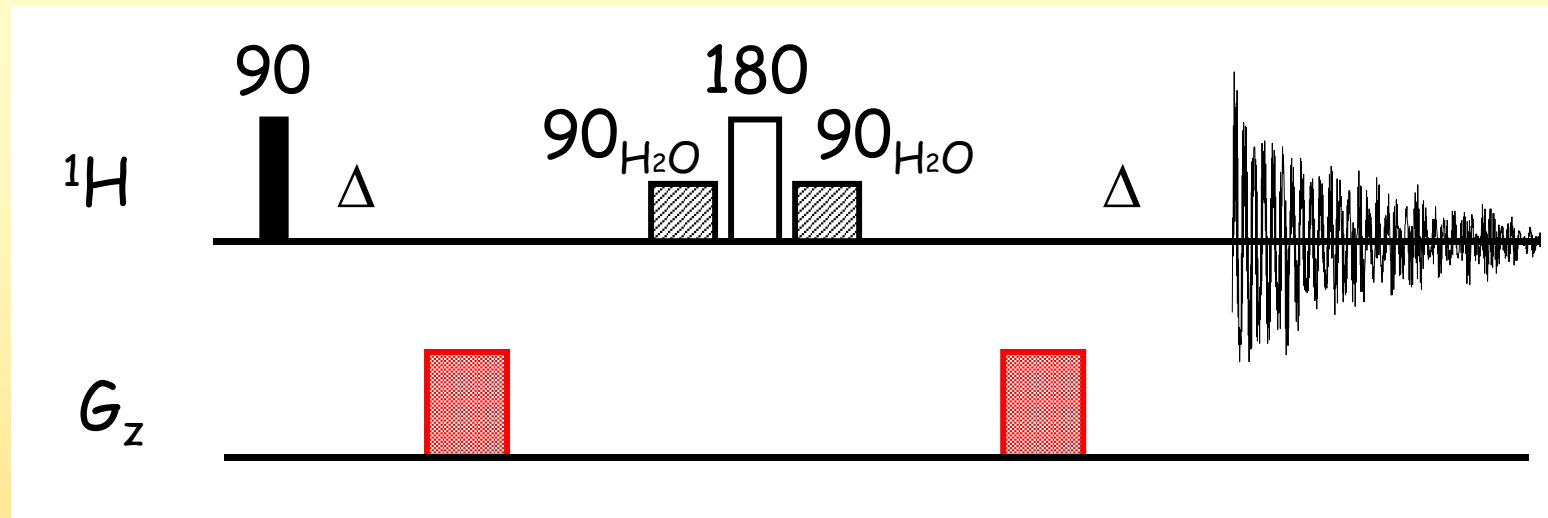
Auch hier erkennt man wieder eine Spin-Echo-Sequenz

# Lösungsmittelunterdrückung



Die beiden selektiven Pulse auf die Wasserfrequenz ergeben für das Wasser in der Summe einen  $360^\circ$ -Puls, für alle Signale die von diesen Pulsen nicht getroffen werden ergibt sich ein  $180^\circ$  Puls

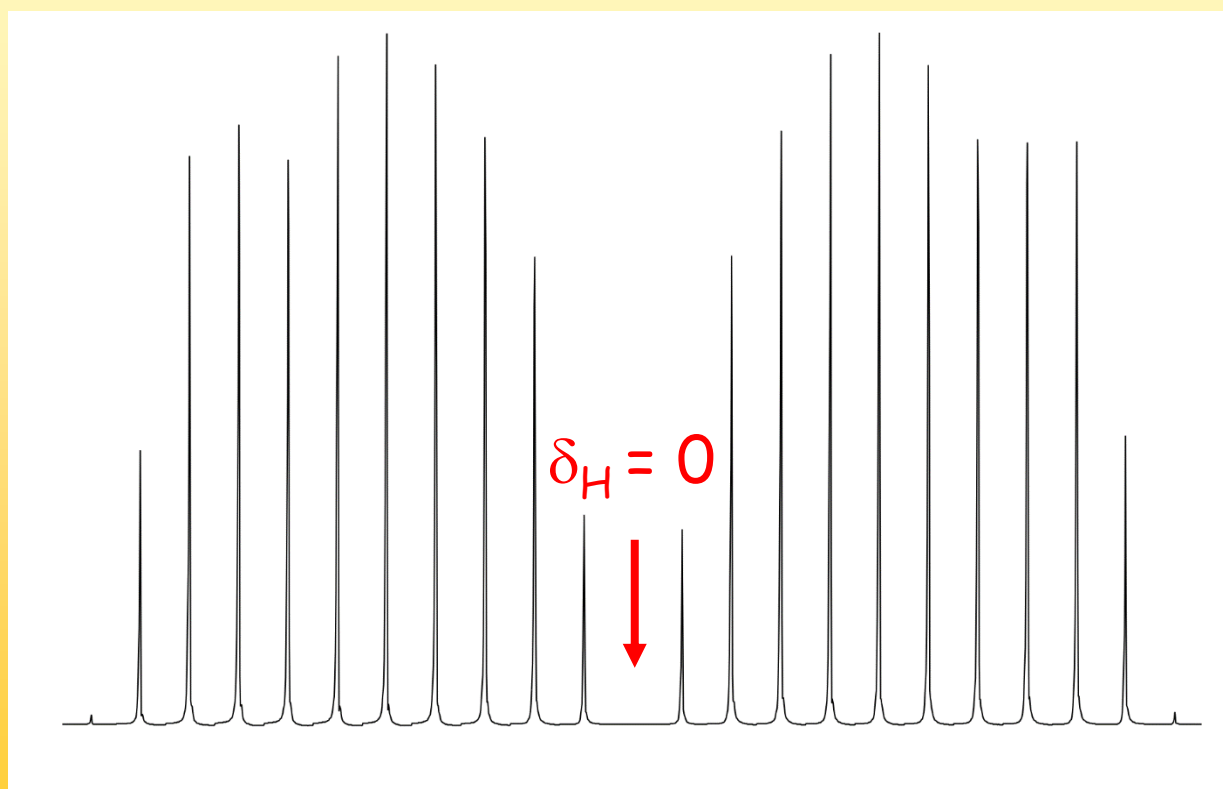
# Lösungsmittelunterdrückung



Der  $180^\circ$  Puls wird die Gradienten refocussieren, d.h. ihr Effekt verschwindet, ein  $360^\circ$  Puls bleibt dagegen ohne Wirkung, das Wasser wird von den Gradienten gelöscht

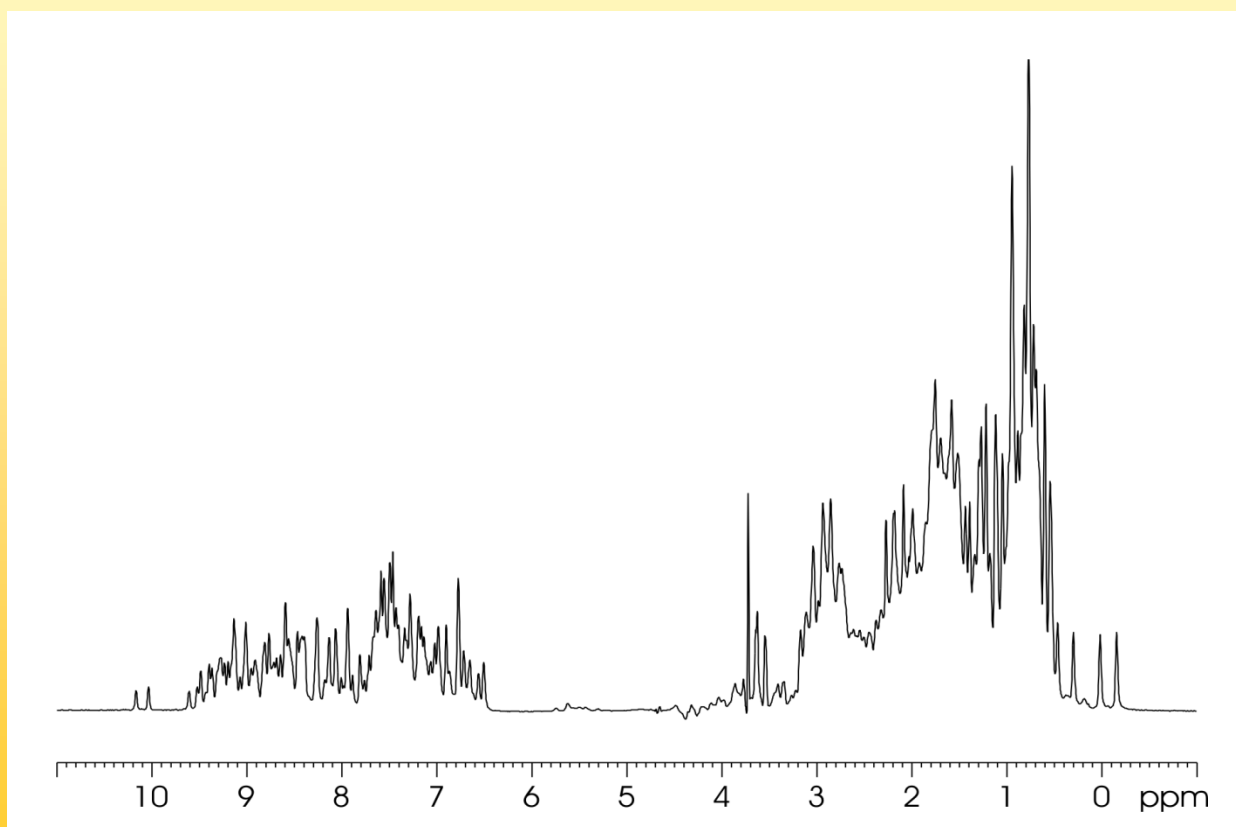
# Lösungsmittelunterdrückung

Das Anregungsprofil hängt von der Wahl der selektiven Pulse ab



## Lösungsmittelunterdrückung

Man wählt das Profil so, das die gewünschten Signale gute Intensität haben





## Lösungsmittelunterdrückung

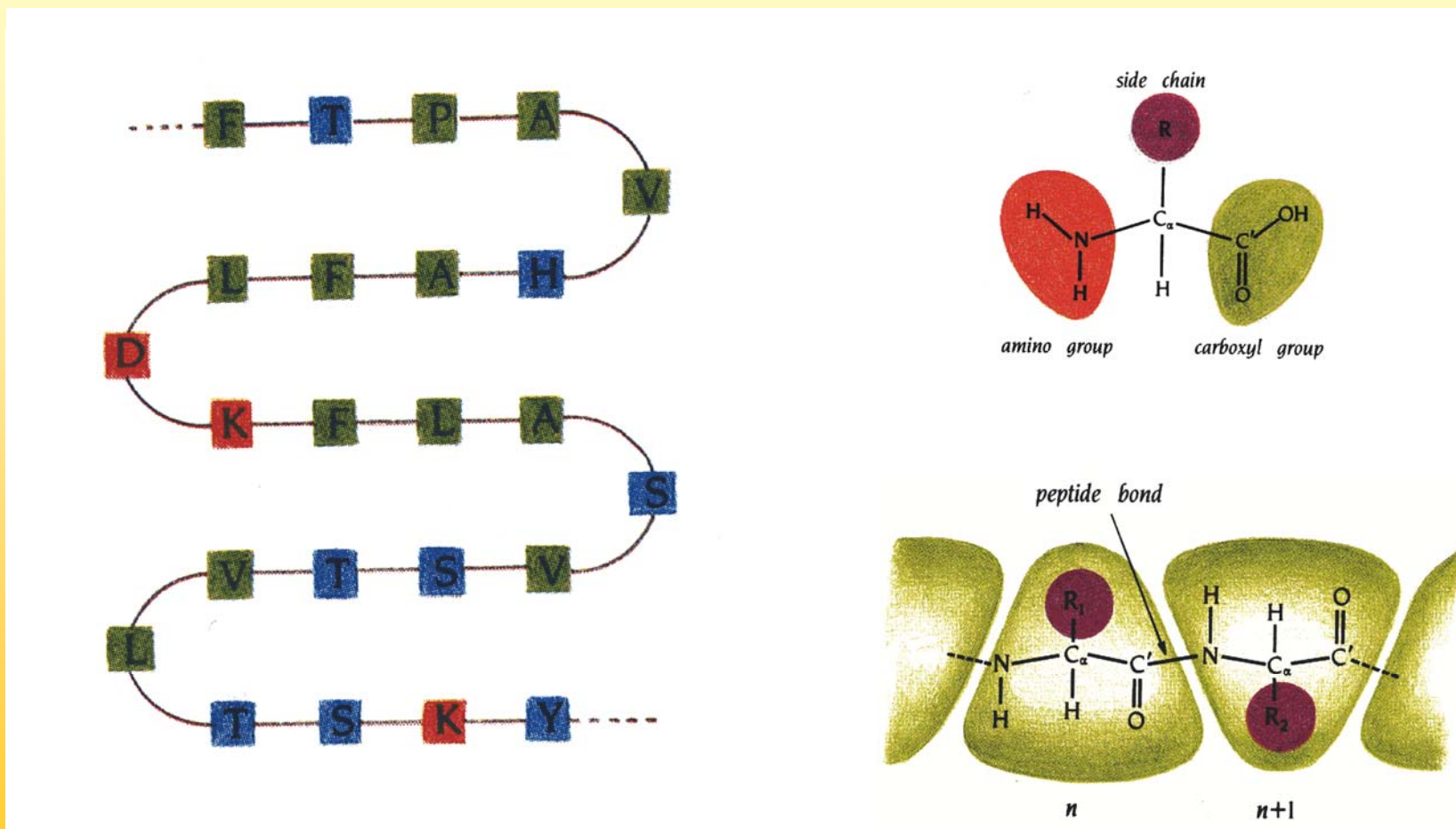
Bei all diesen Techniken geht man allerdings davon aus, dass nur ein großes Signal zu unterdrücken ist.

Sollten mehrere Signale zu entfernen sein, wird es deutlich komplizierter, bei manchen kombinierten Techniken (LC-NMR) kann das aber durchaus relevant sein.

Proteine

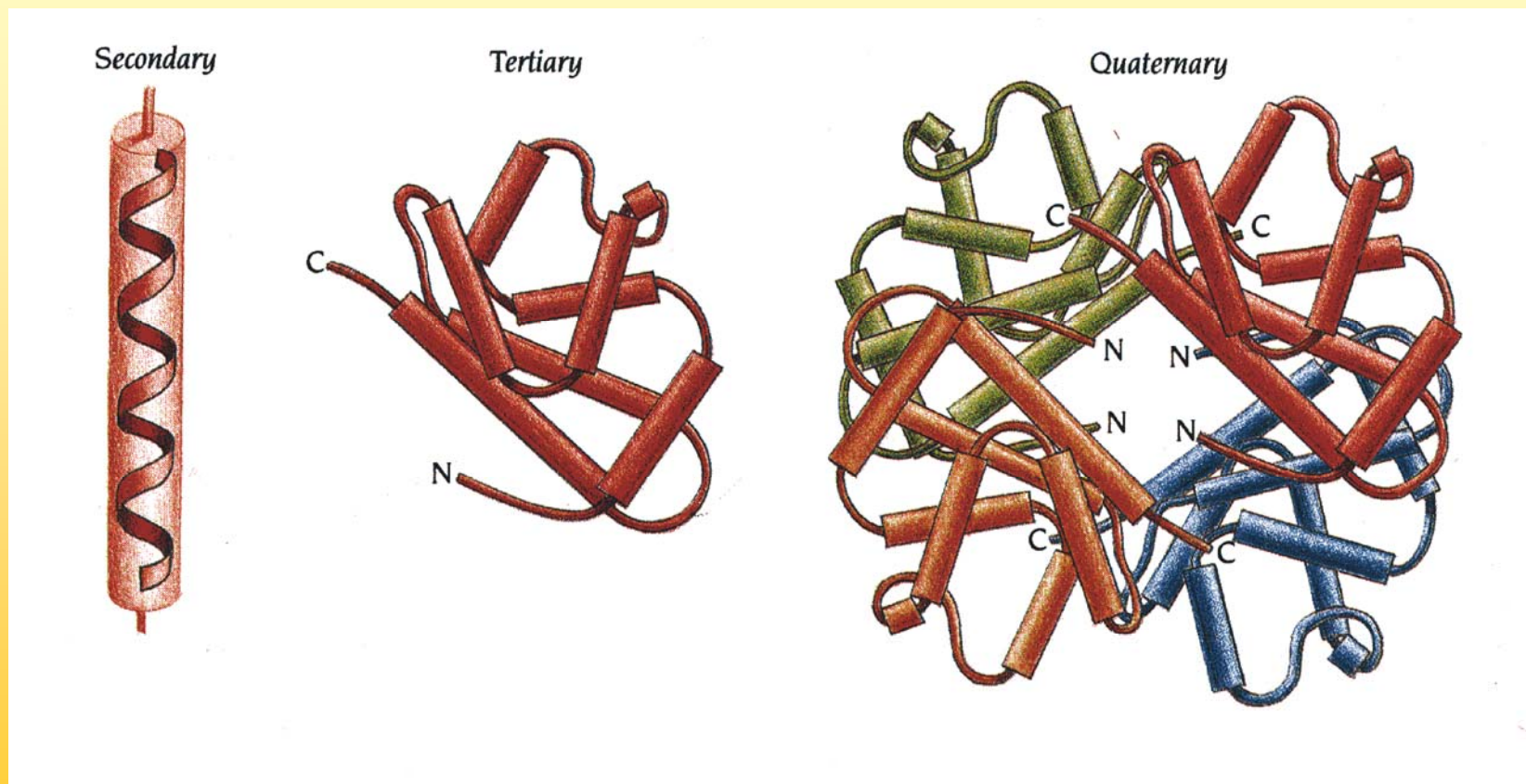
# Proteine

## Die Primärstruktur



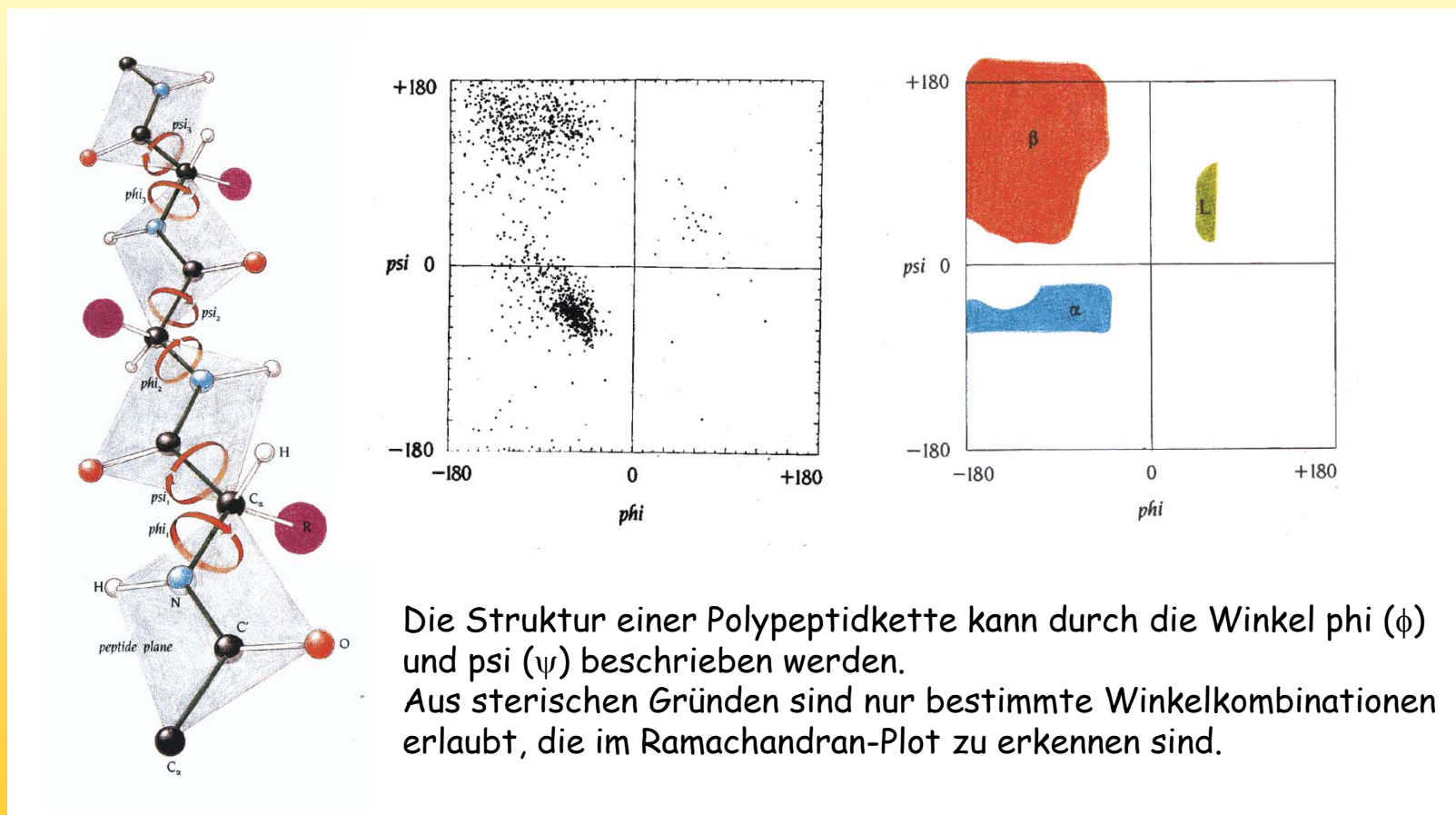
# Proteine

## Ebenen struktureller Organisation



# Proteine

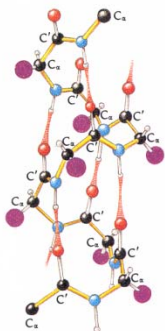
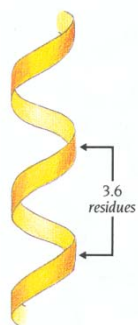
## Der Ramachandran-Plot



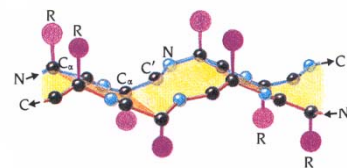
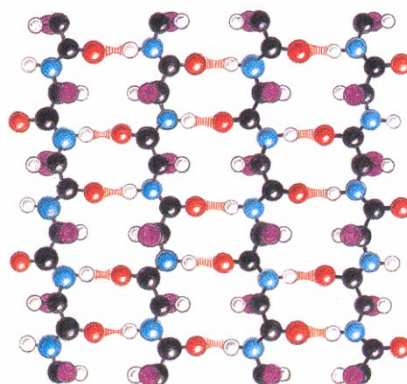
# Proteine

## Sekundärstrukturelemente

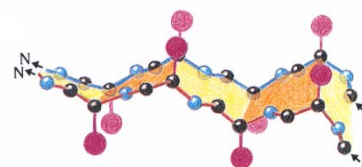
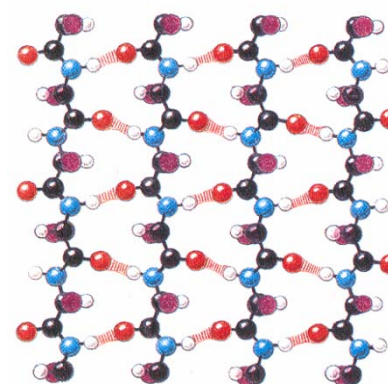
### $\alpha$ -Helix



### $\beta$ -Faltblatt

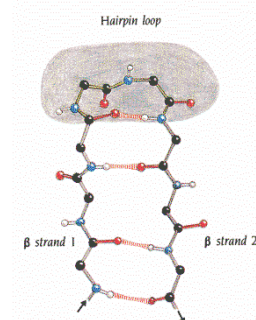


anti-parallel

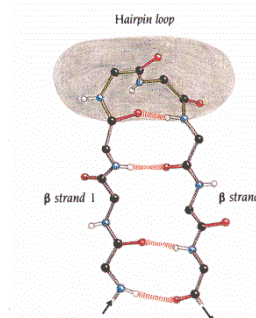


parallel

### $\beta$ -Turn



typ II



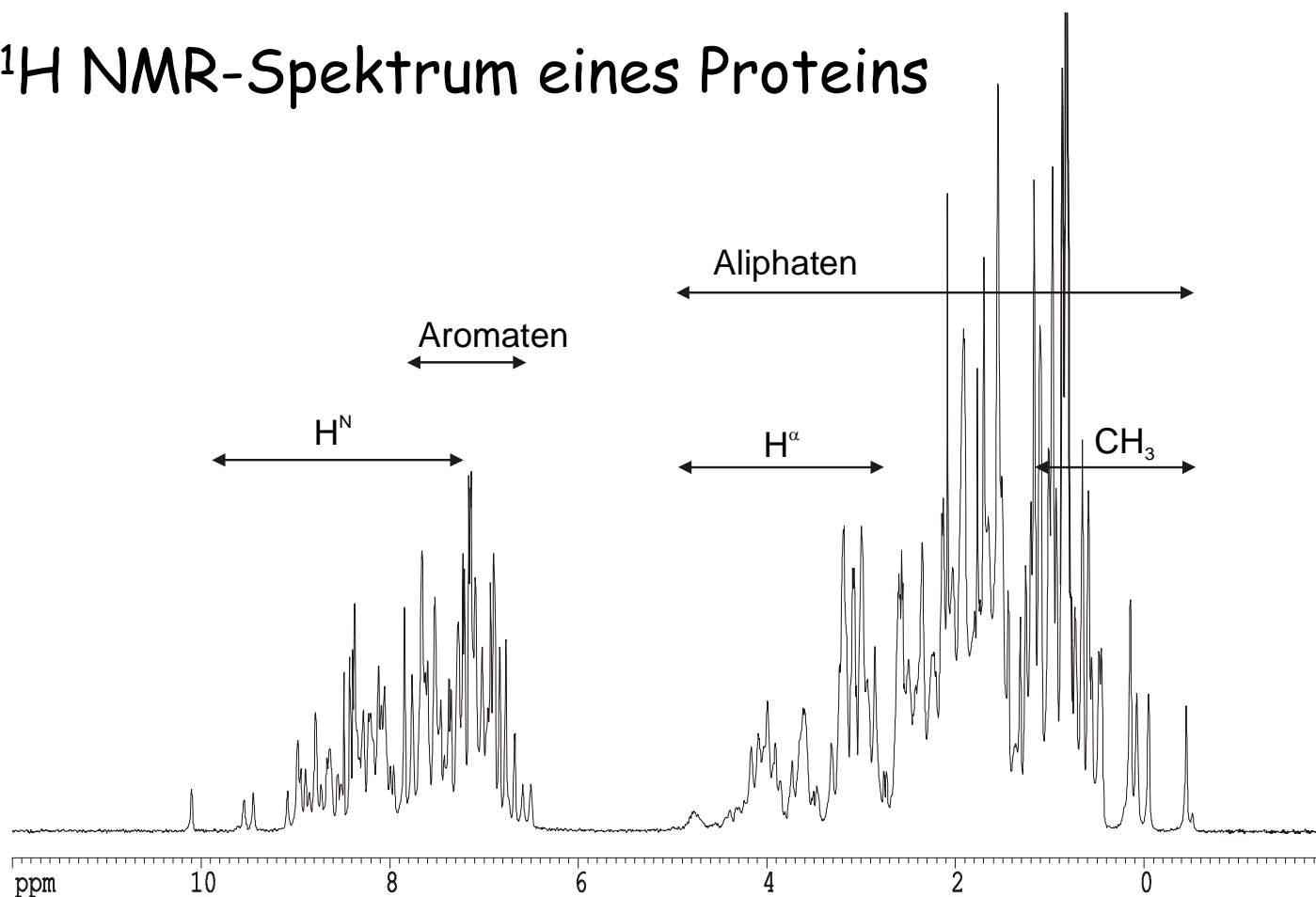
typ I





# Proteine

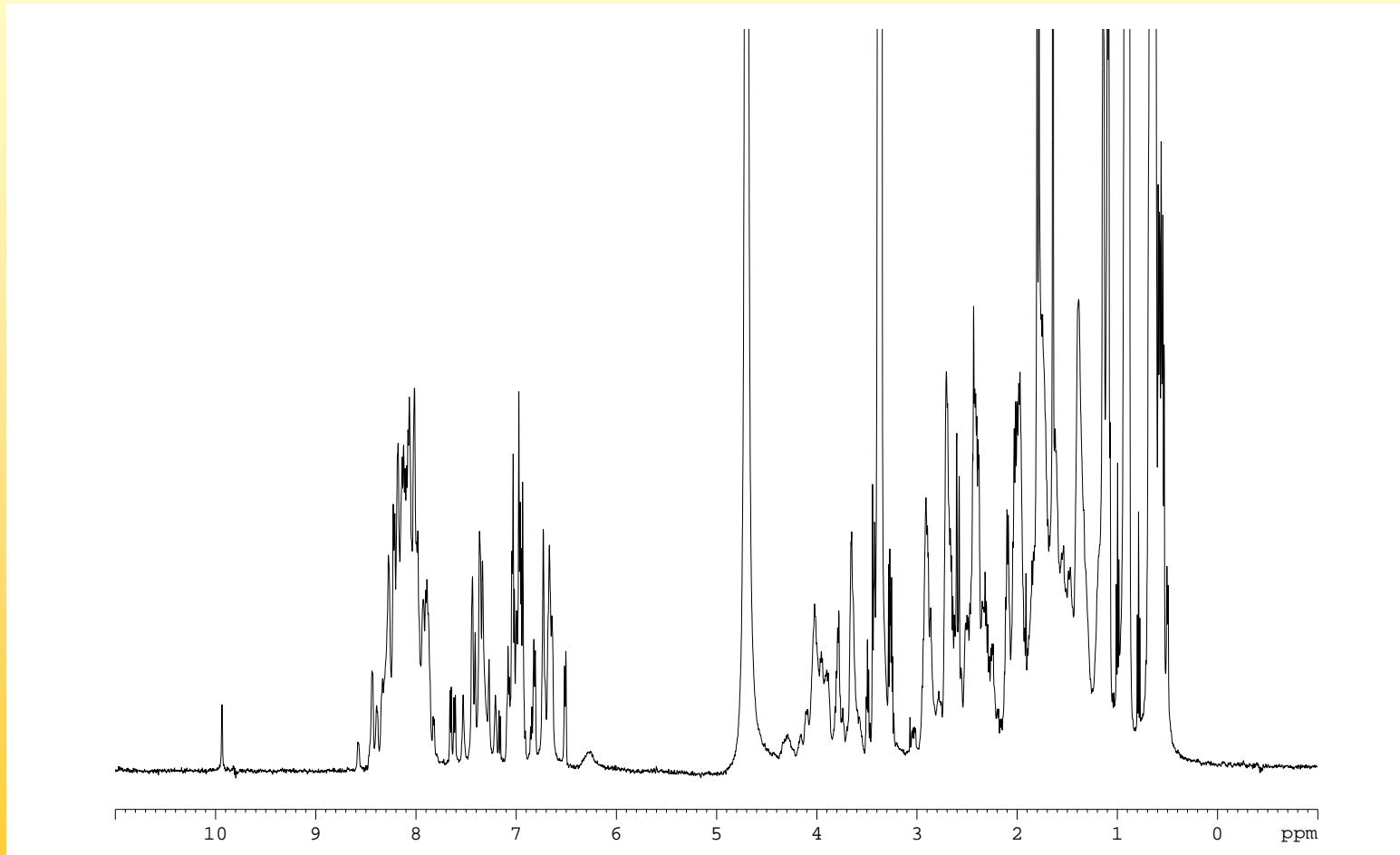
## $^1\text{H}$ NMR-Spektrum eines Proteins





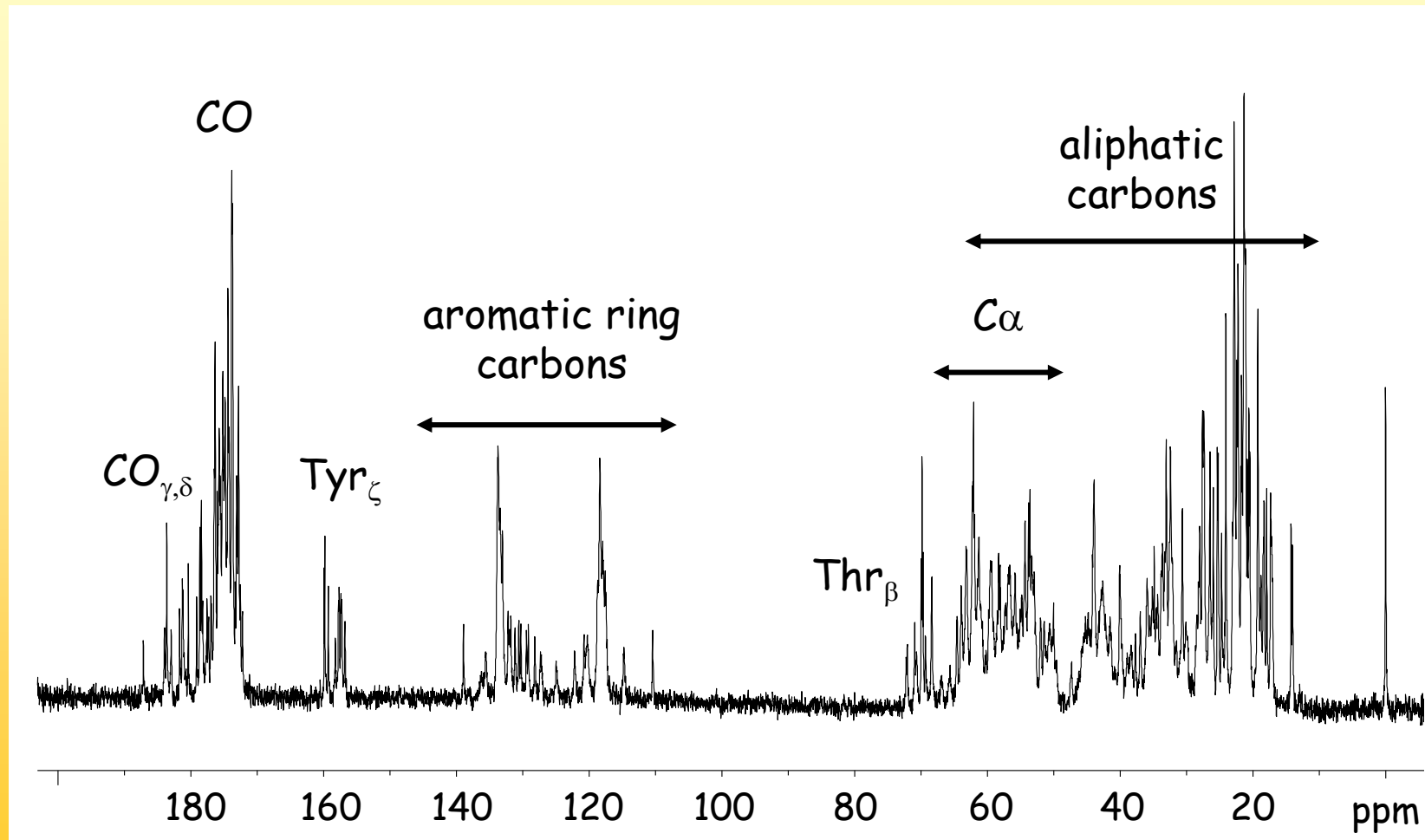
# Proteine

Ist das Protein ungefaltet gibt es keine Anisotropieeffekte.



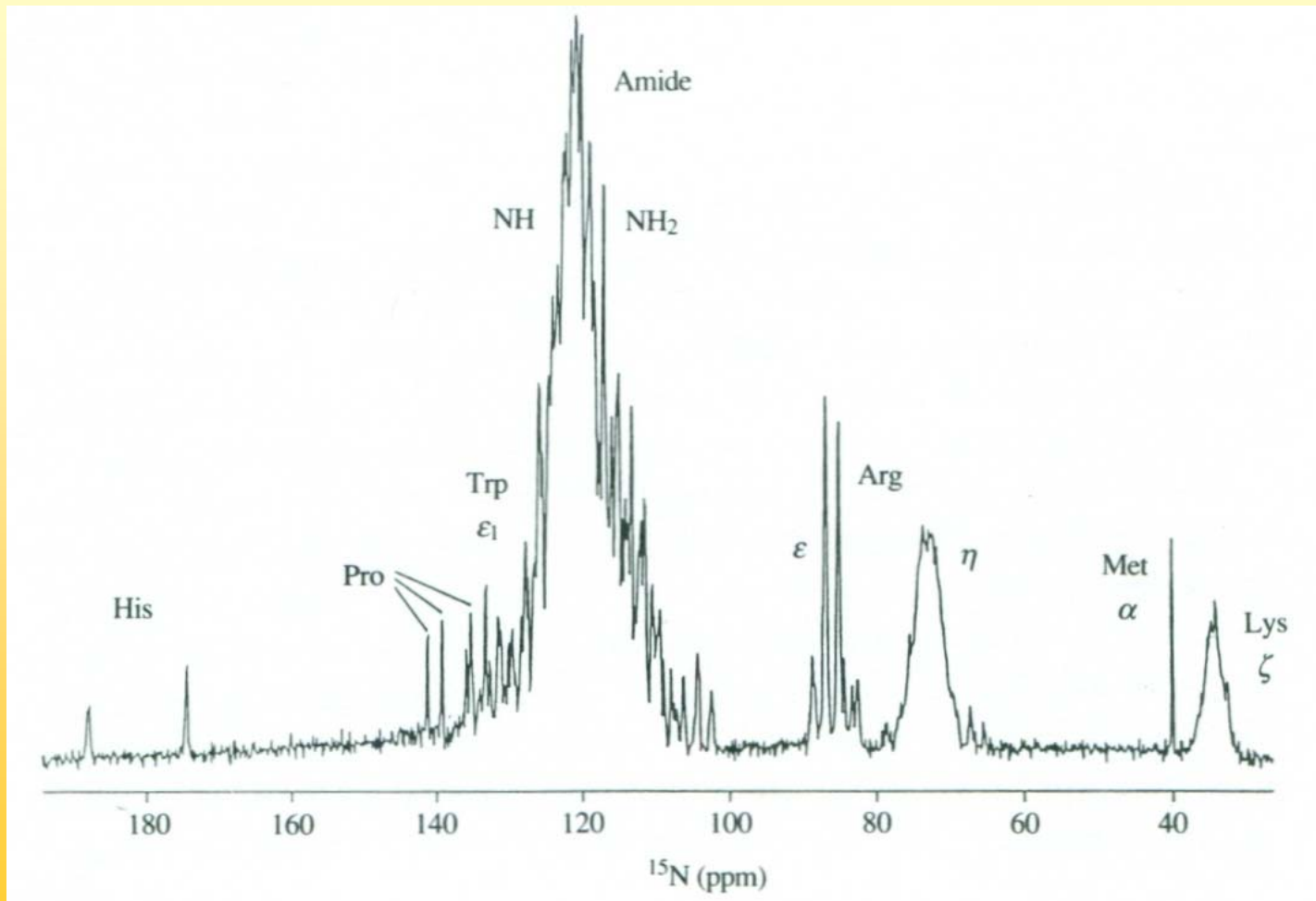
# Proteine

## $^{13}\text{C}$ NMR-Spektrum eines Proteins



# Proteine

## $^{15}\text{N}$ NMR-Spektrum eines Proteins



## Proteine

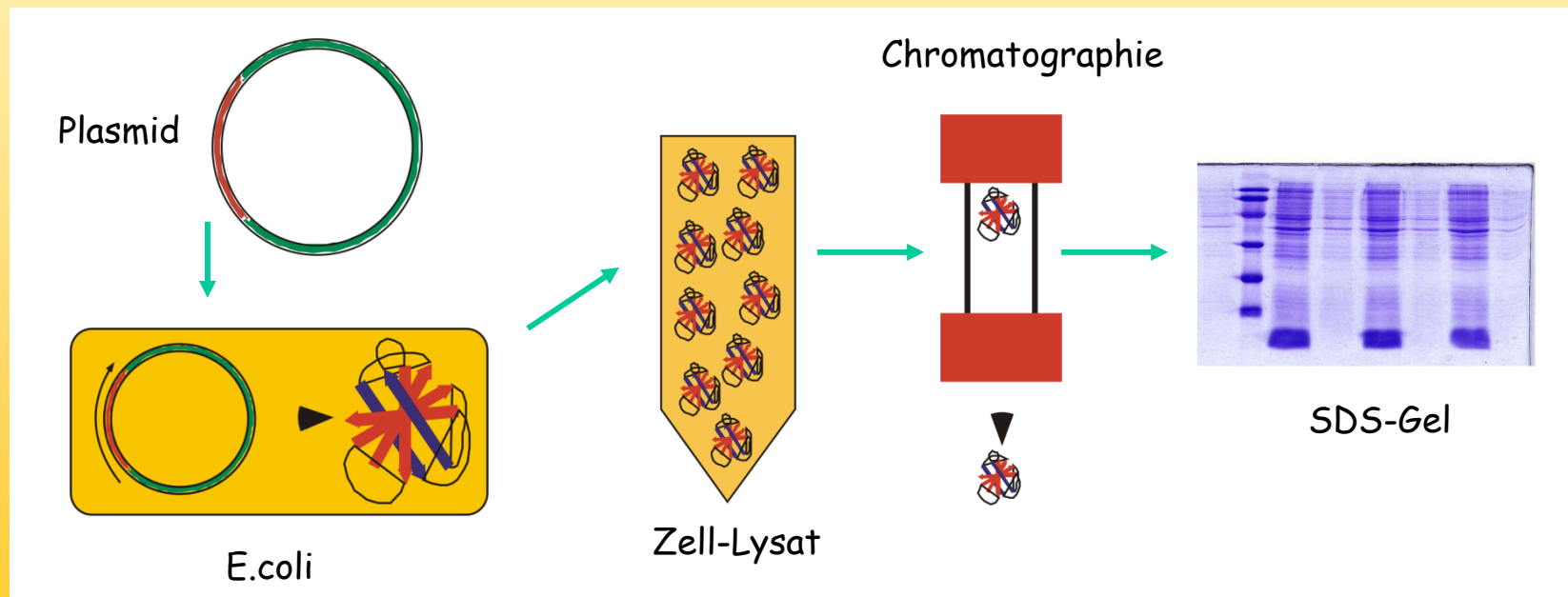
Die sequenzspezifische Zuordnung und auch die Extraktion von struktureller Information wird mit zunehmender Proteingröße immer schwieriger:

1. Es sind mehr Signale im selben spektralen Bereich, die Wahrscheinlichkeit für Überlagerung nimmt zu.
2. Mit zunehmender Molekülgröße ändern sich die Relaxationseigenschaften, die Linien werden breiter, die Überlagerung wird noch wahrscheinlicher und TOCSY und COSY funktionieren immer schlechter.

—————→ heteronukleare Spektren

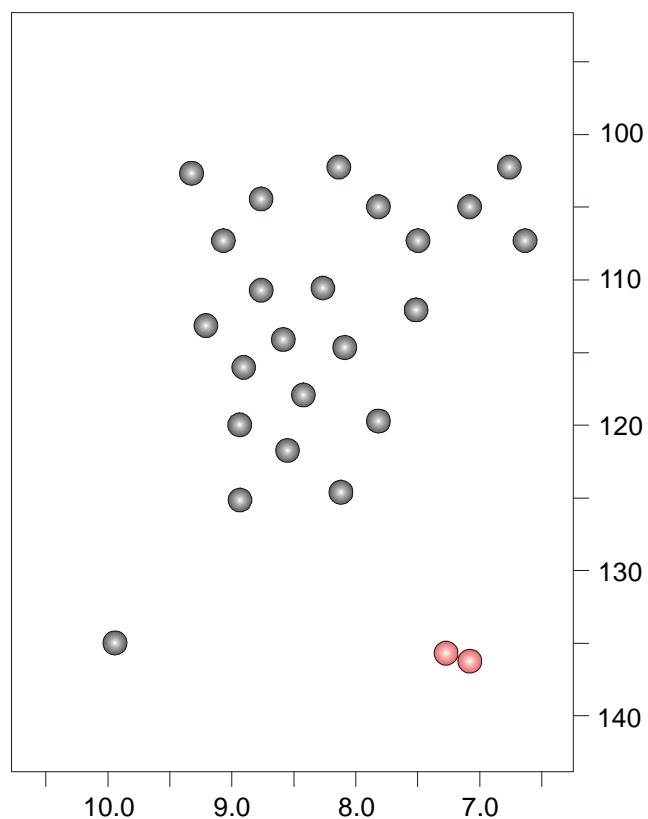
# Proteine

Die Aufnahme von heteronuklearen Spektren ist bei Proteinen mit den Heterokernen in natürlicher Häufigkeit ( $^{13}\text{C} = 1.1 \%$  und  $^{15}\text{N} = 0.4 \%$ ) unrealistisch, es muss angereichert werden.

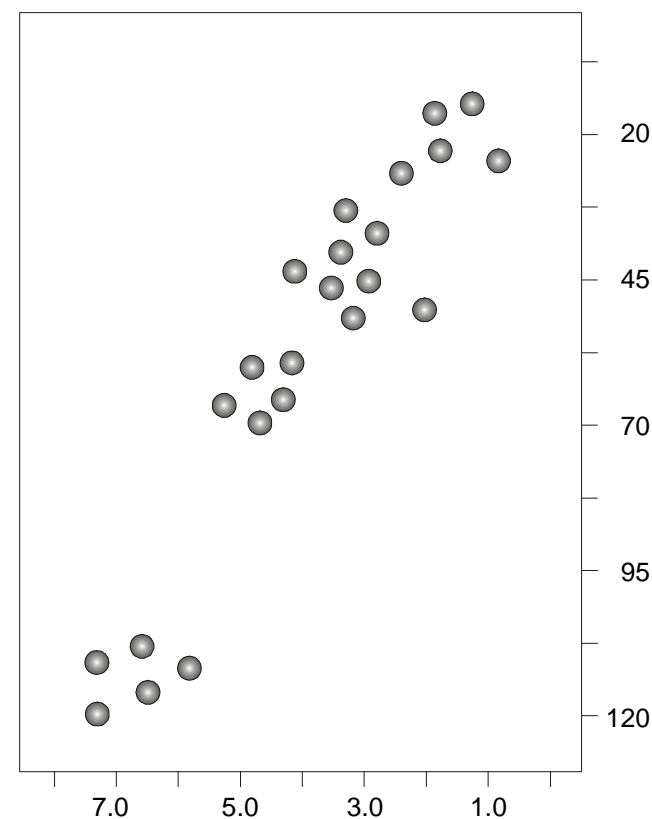


# Proteine

## $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$ -HSQC



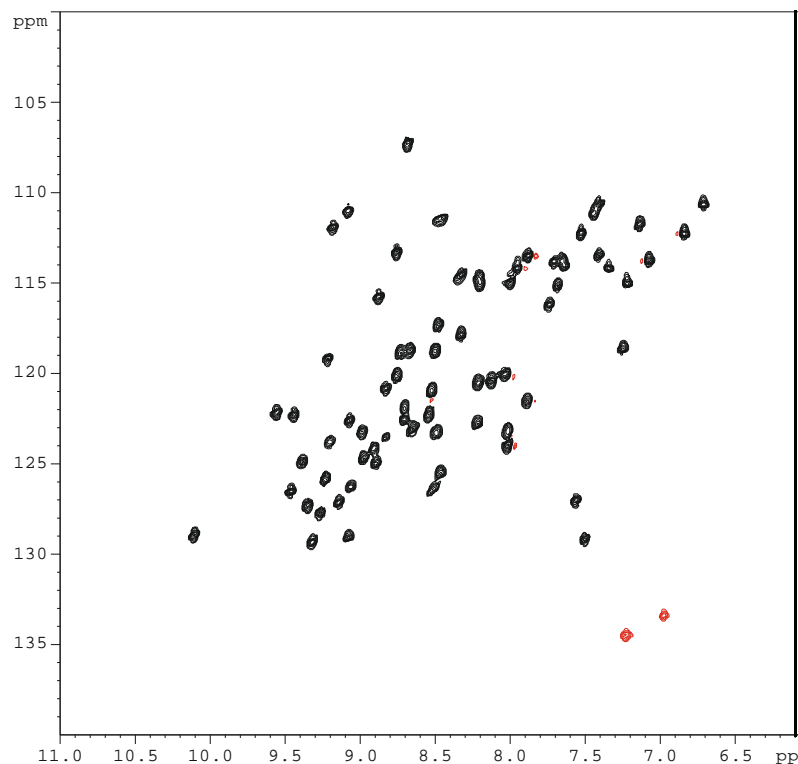
## $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC



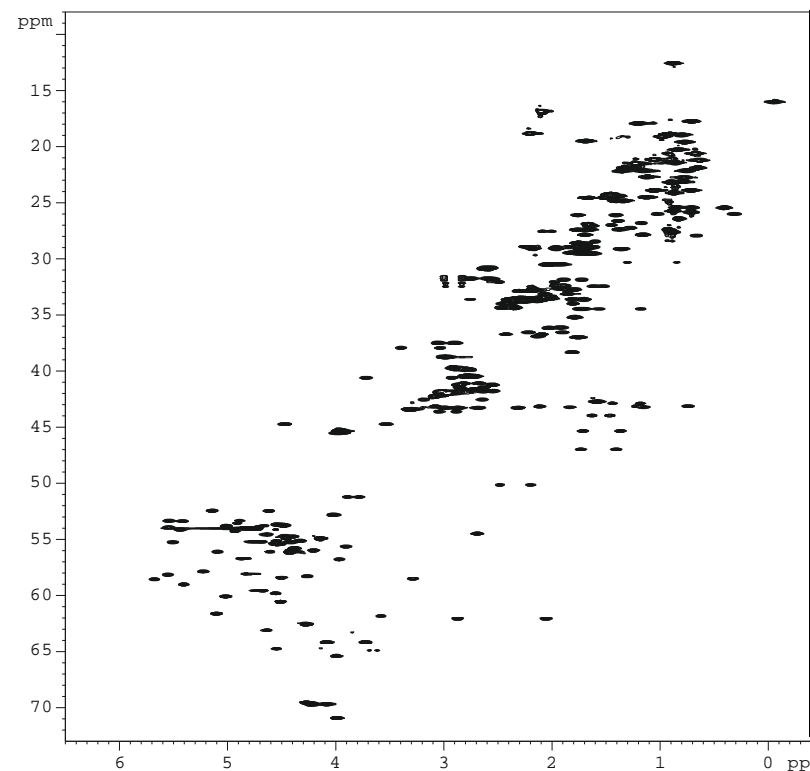
# Proteine

## SH3

### $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$ -HSQC



### $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC



## Proteine

Mit markierten Proteinen gibt es dann zwei Möglichkeiten:

Die bislang vorgestellte Strategie zur sequenz-spezifischen Zuordnung wird mit  $^{15}\text{N}$ -editierten, dreidimensionalen Techniken erweitert und ist dann auch auf mittelgroße Proteine anwendbar.

Es wird eine neue Strategie basierend auf sogenannten Tripelresonanz-Techniken angewendet, die auch für „sehr große“ Proteine noch anwendbar ist.

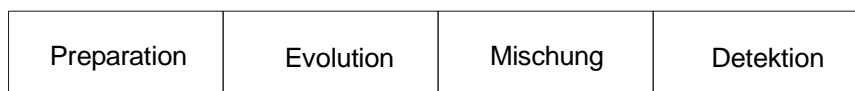


# Mehrdimensionale NMR-Spektroskopie mit mehr als zwei Dimensionen

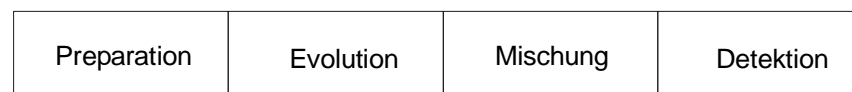
# nD-NMR

Ein dreidimensionales Experiment entsteht formal durch Kombination von zwei zweidimensionalen Experimenten.

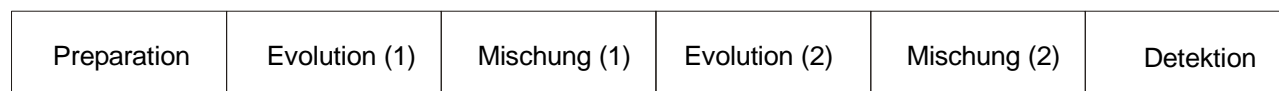
## 1. 2D-Sequenz



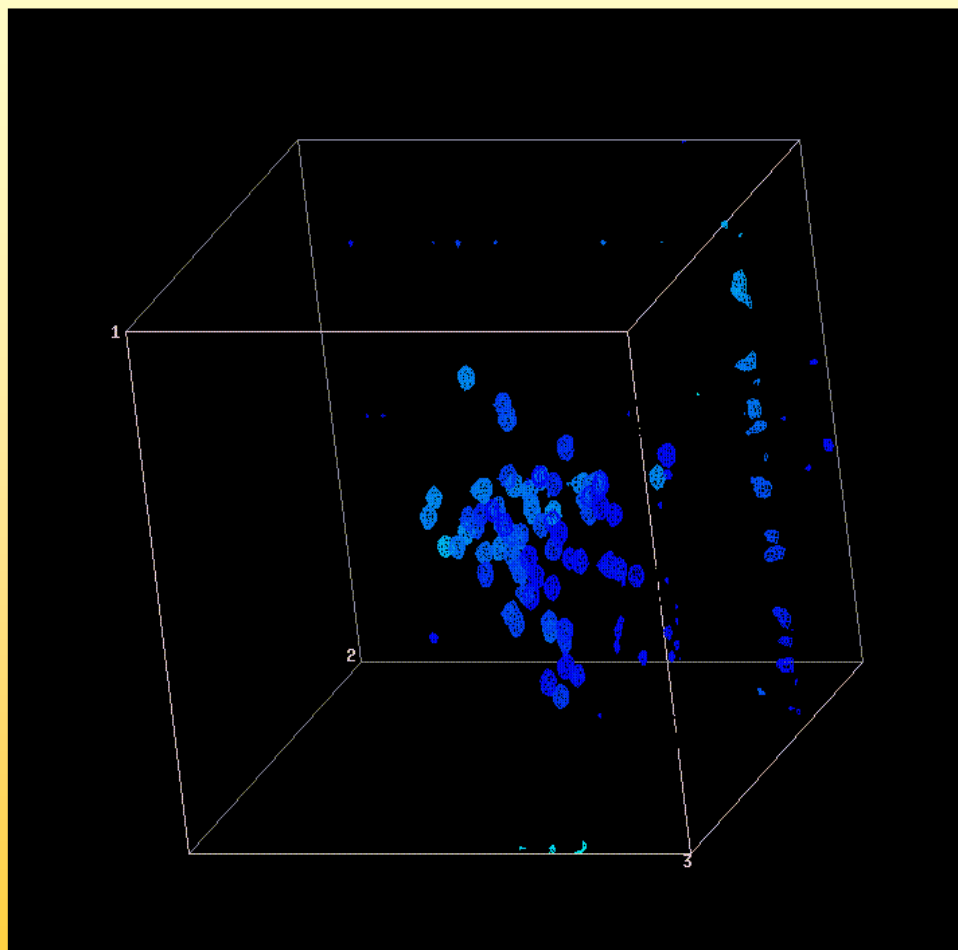
## 2. 2D-Sequenz



## 3D-Sequenz



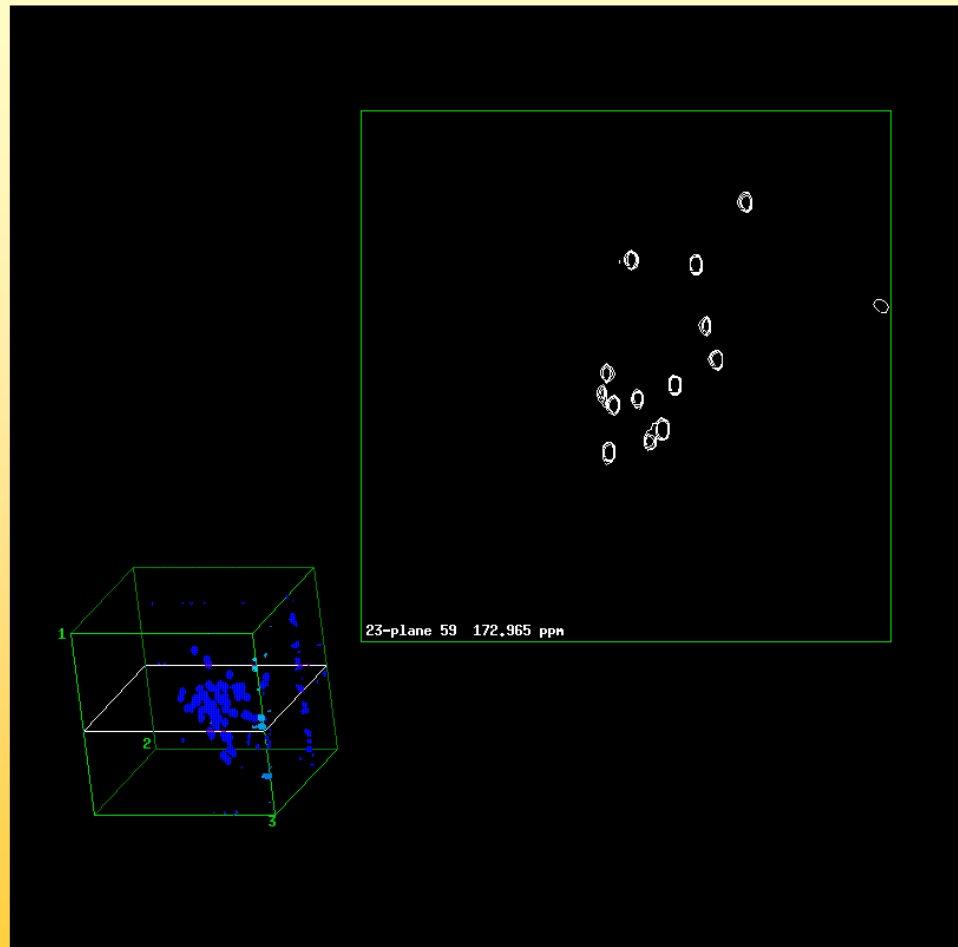
# nD-NMR



Das Spektrum ist dann  
keine Fläche mit  
Signalen mehr sondern  
ein Würfel, mit drei  
Achsen mit chemischer  
Verschiebung.

Intensität zeigt sich als  
„vierte Dimension“

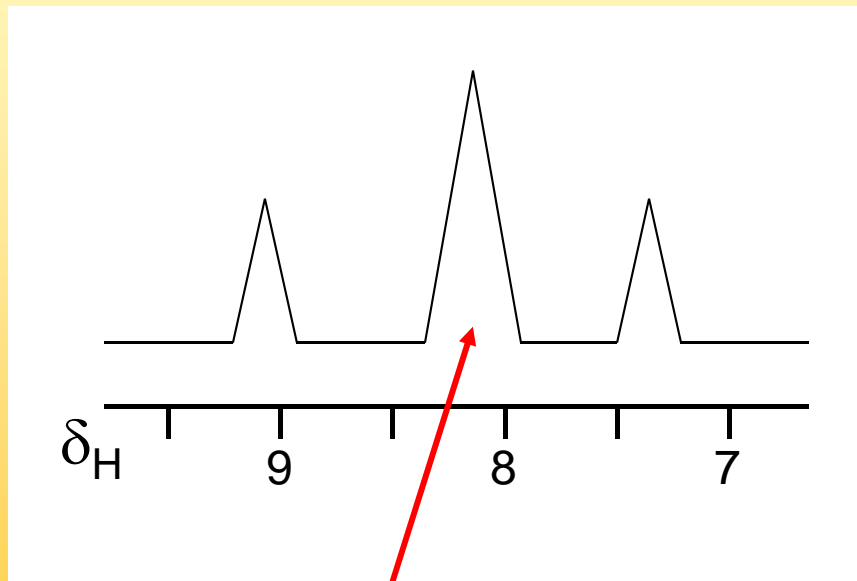
## nD-NMR



Da der Würfel nur schwer zu analysieren ist, schneidet man aus dem Würfel bei konstanter Frequenz in einer Dimension ein 2D-Spektrum heraus, das man als herkömmliches 2D analysiert

## nD-NMR

Als Beispiel dient der Bereich der Aminoprotonen, in dem bei Proteinen immer Überlagerung auftritt.

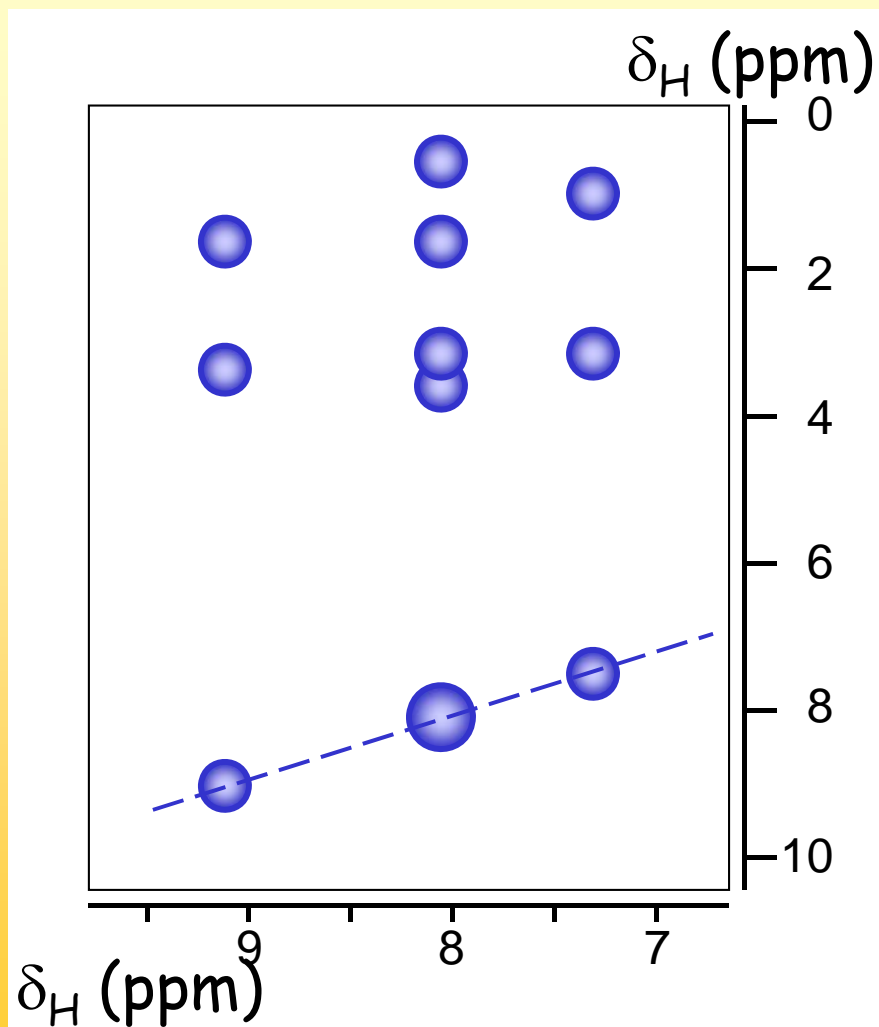


1D-<sup>1</sup>H-Spektrum

Bereich der Aminoprotonen  
eines Proteins, 4 Signale  
von denen 2 überlagert  
sind.

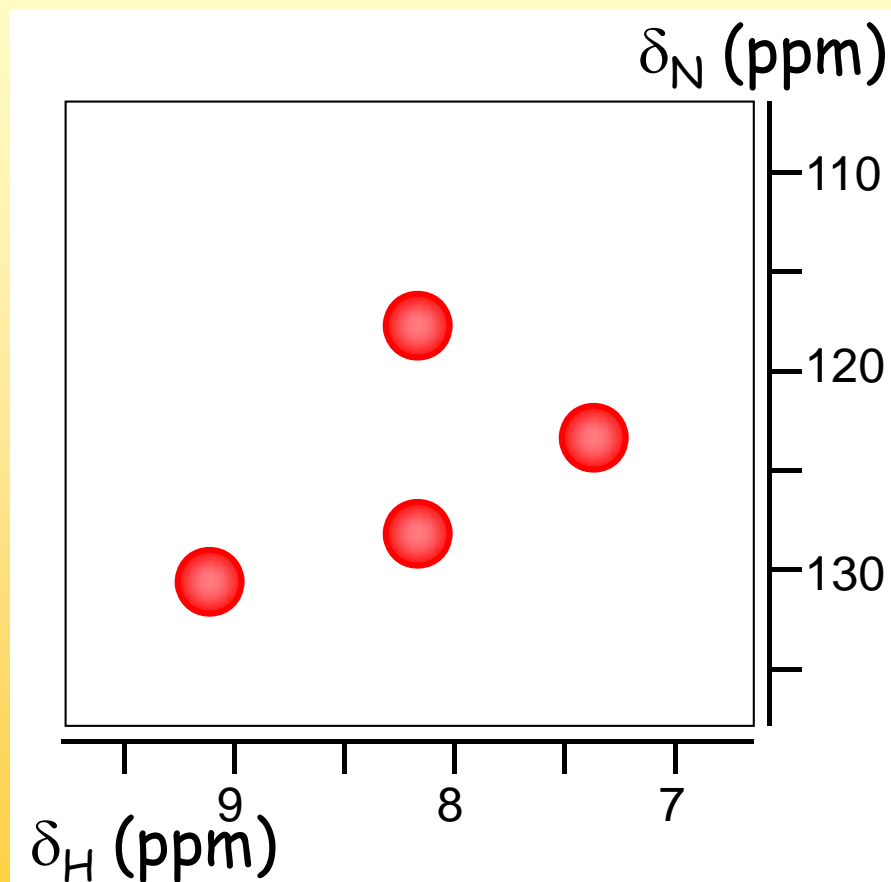
2 Signale

## nD-NMR



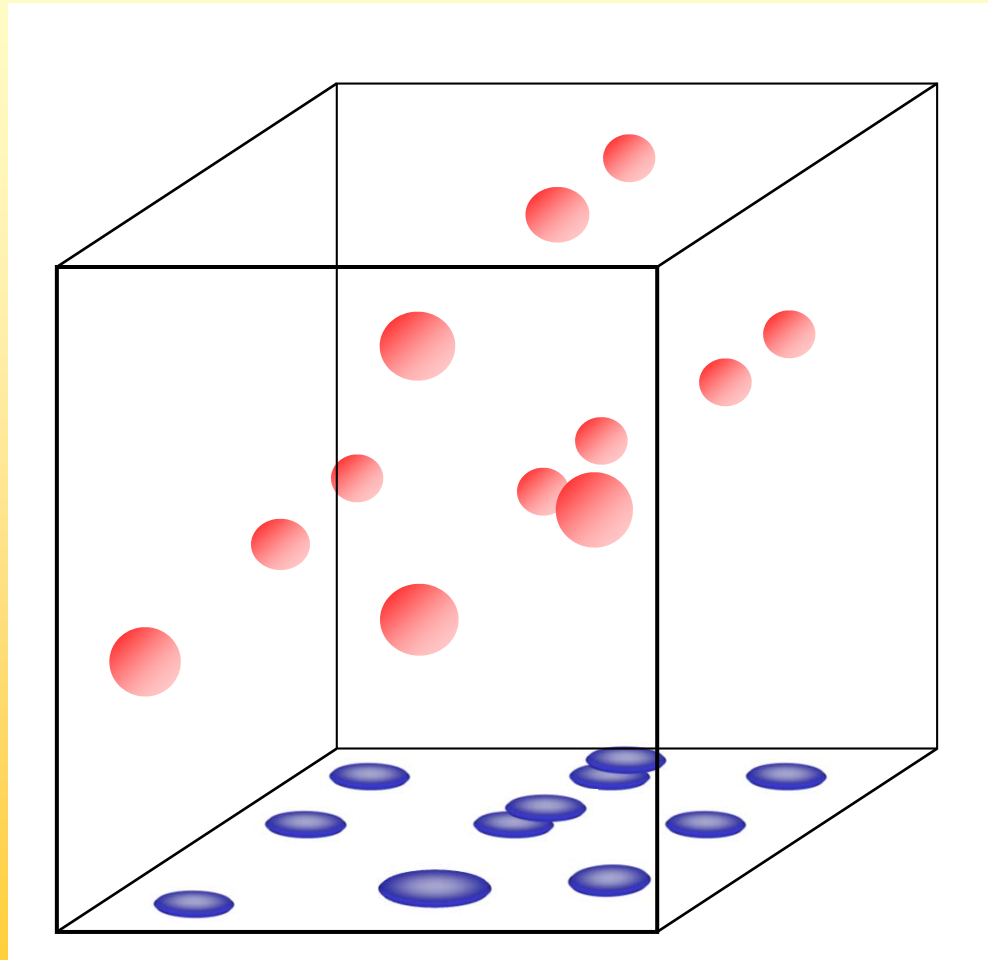
2D-NOESY-Spektrum:  
Die Überlagerung im Bereich  
der Seitenketten wird  
aufgelöst, nicht aber im  
Bereich der Aminoprotonen.

## nD-NMR



2D-<sup>15</sup>N-HSQC-Spektrum  
Die Überlagerung im  
Bereich der Aminoprotonen  
wird aufgelöst.

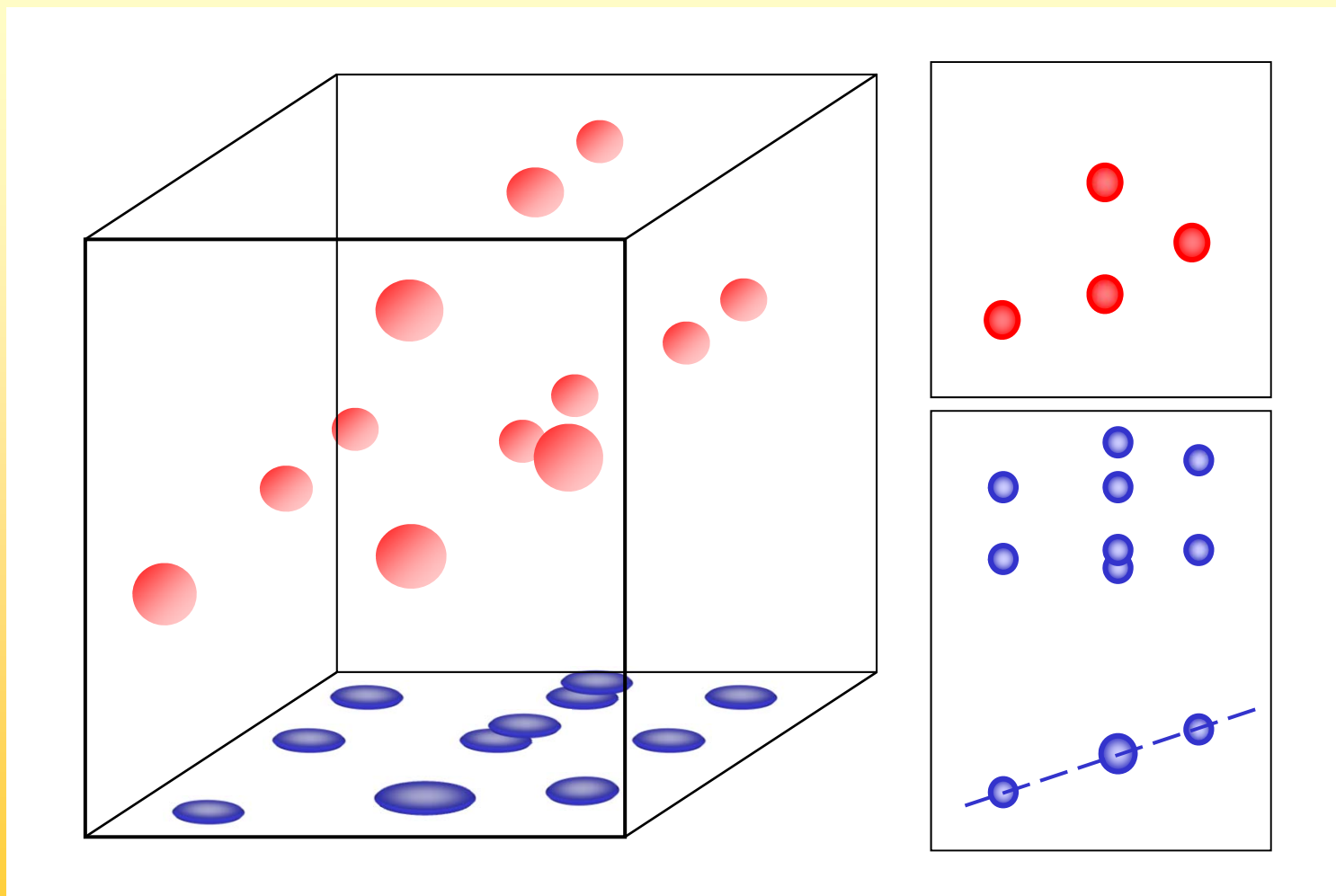
## nD-NMR



Im 3D-Spektrum gibt es dann keine Überlagerung mehr. Zwei der drei Seitenflächen entsprechen genau den zweidimensionalen Experimenten.

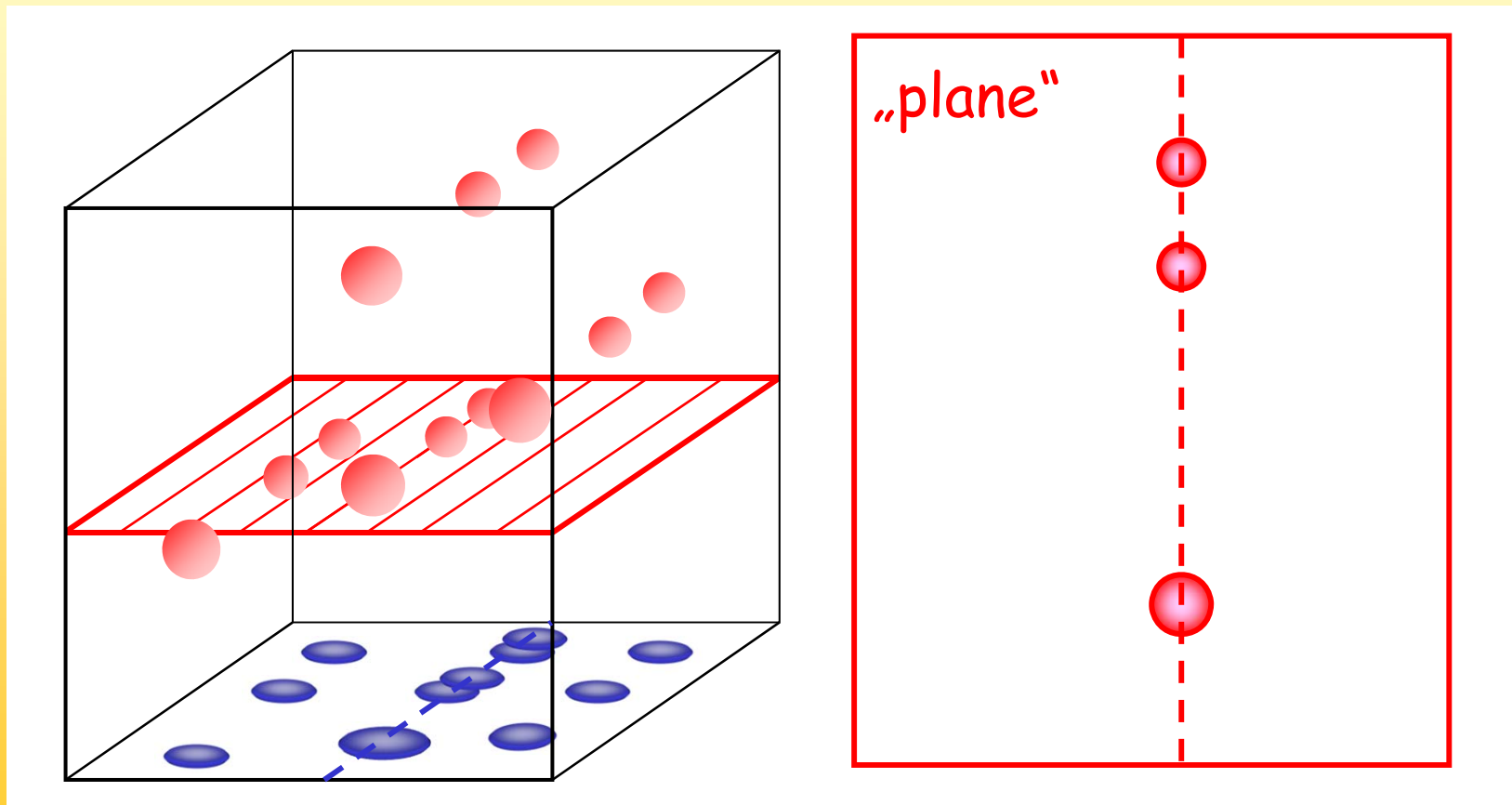


## nD-NMR



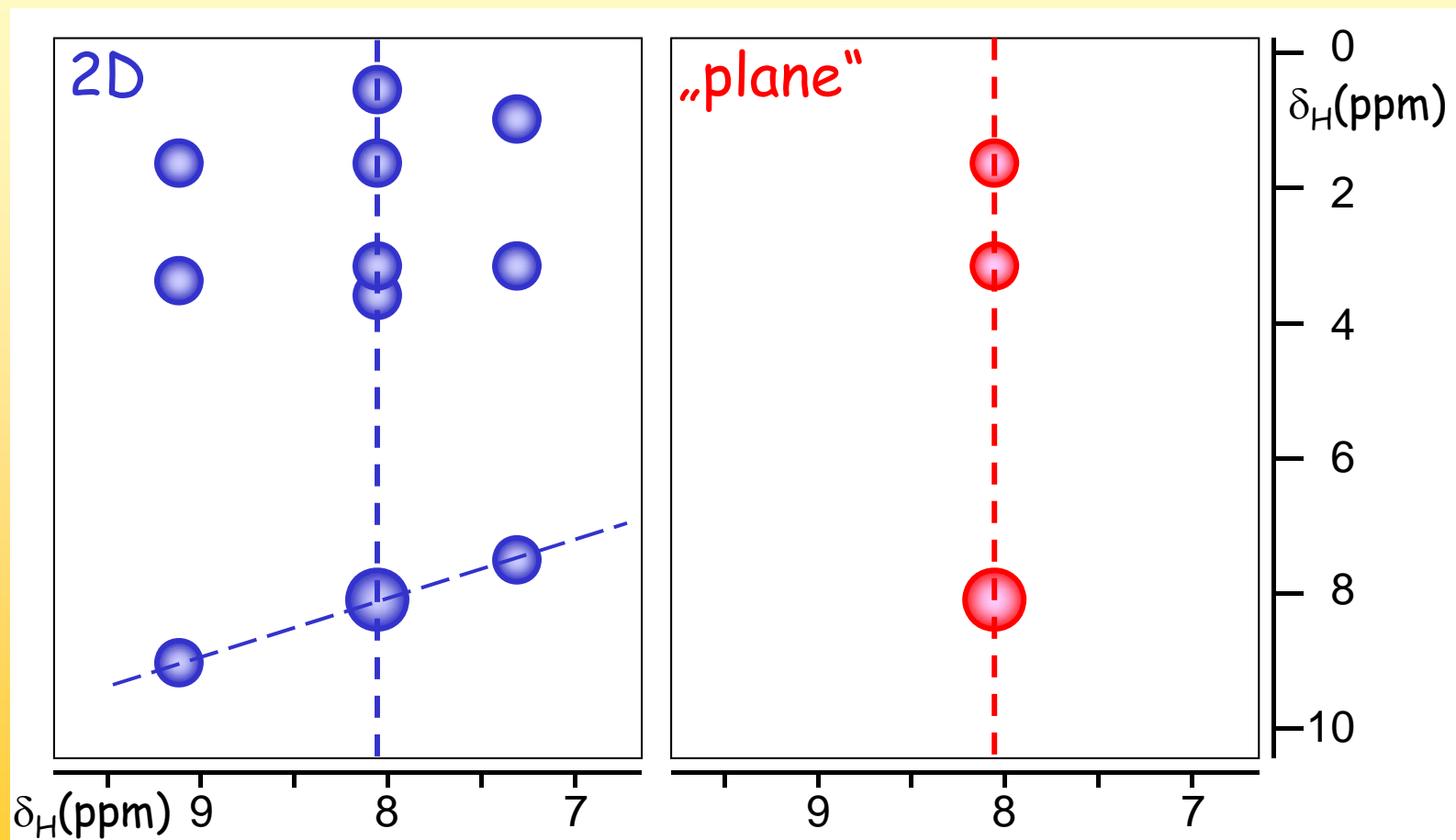
# nD-NMR

Aus dem Würfel wird eine Ebene („plane“) extrahiert, hier bei einer bestimmten  $^{15}\text{N}$ -Verschiebung.

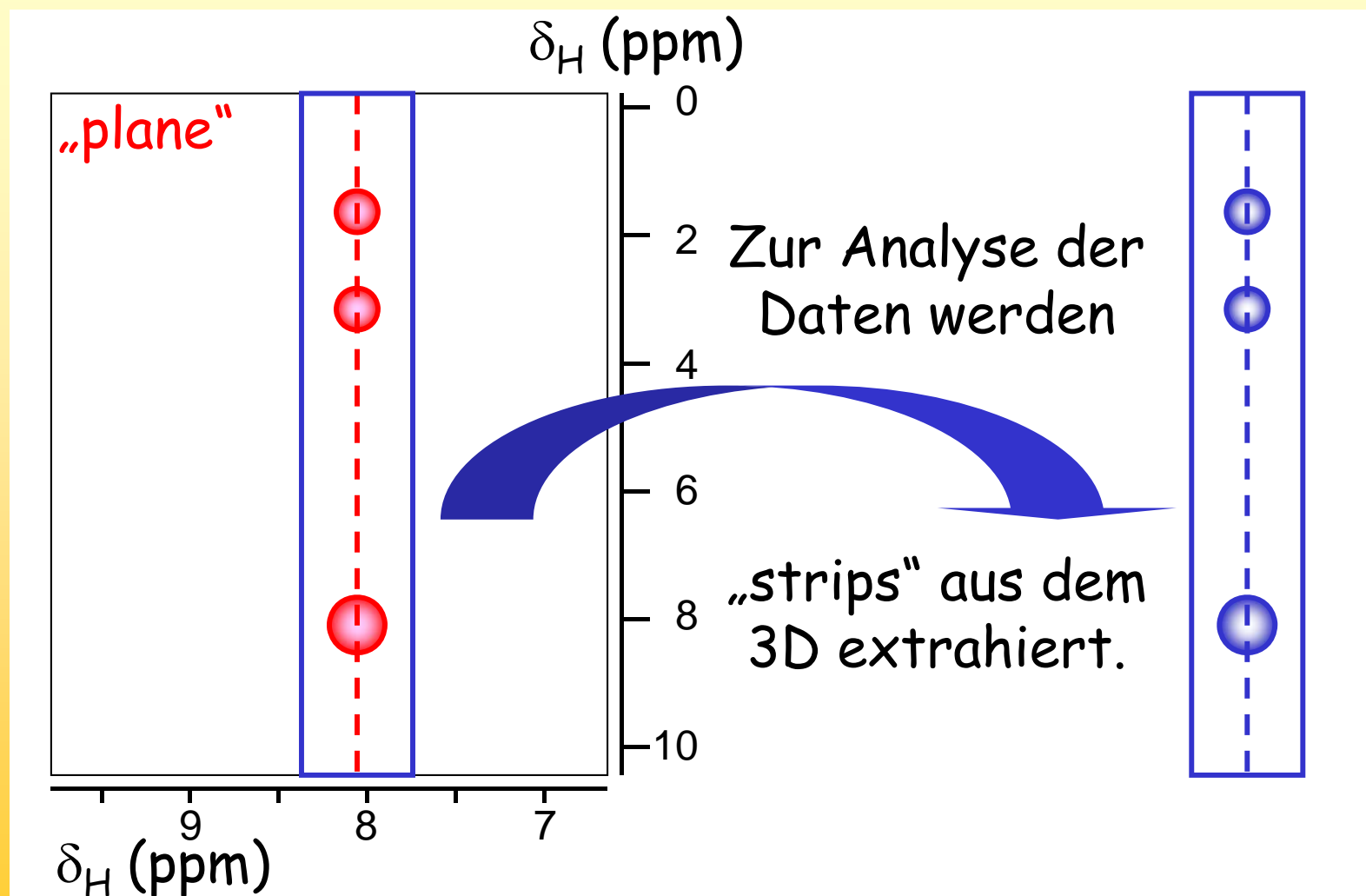


# nD-NMR

Die Überlagerung ist verschwunden !

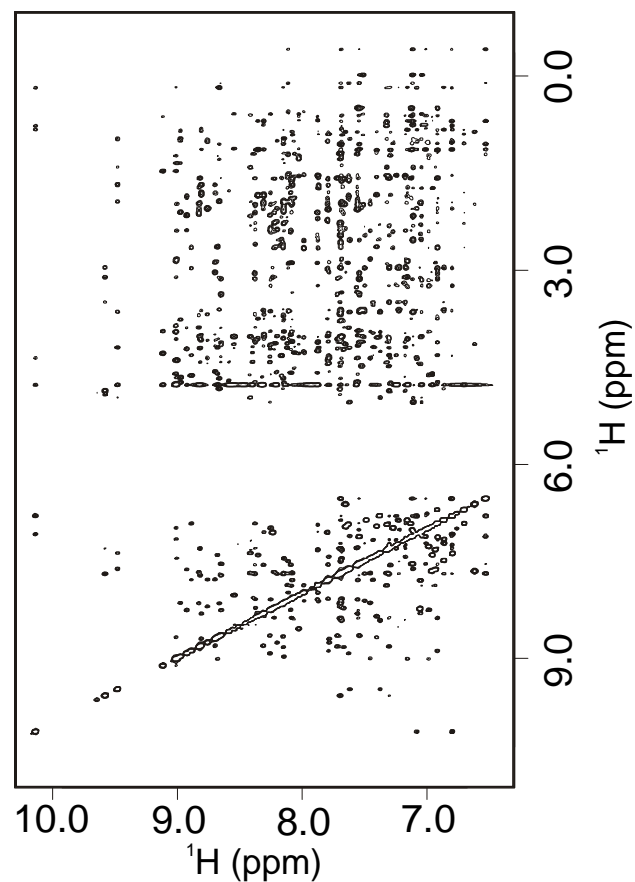


## nD-NMR

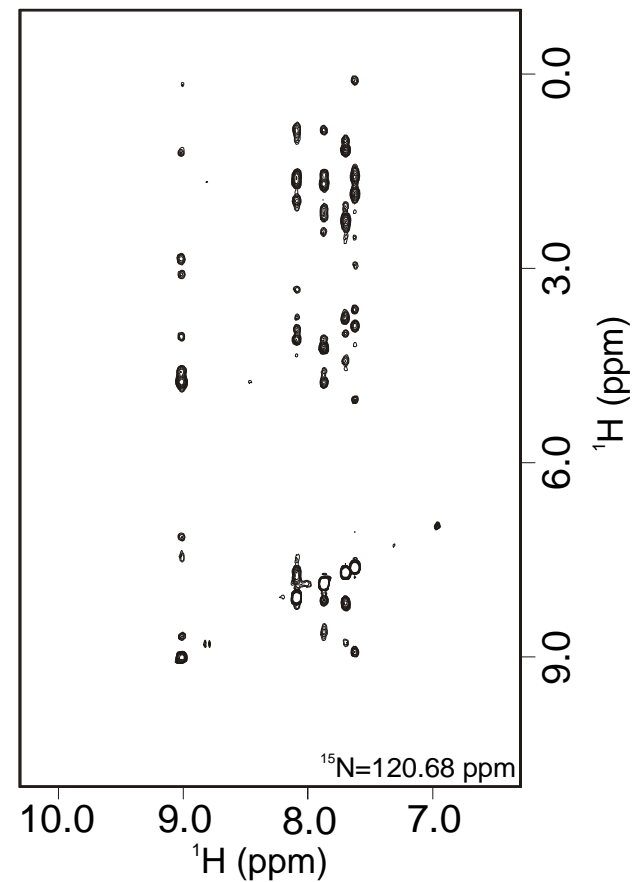


## nD-NMR

2D-NOESY



3D-NOESY



# Tripelresonanztechniken

## Tripelresonanz-Techniken

Wir haben gesehen, dass die homonuklearen Spektren NOESY und TOCSY mit Hilfe der heteronuklearen Techniken auf 3D-Spektren erweitert werden können um die Überlagerung zu reduzieren.

Die Strategie der sequentiellen Zuordnung hat sich dadurch aber nicht grundlegend geändert.

Es werden weiter NOESY und TOCSY verwendet, die bessere Auflösung in den 3D-Spektren ermöglicht die Zuordnung größerer Proteine.

## Tripelresonanz-Techniken

Wenn aber das TOCSY bzw. ein Transfer via Protonen-Kopplungen nicht mehr funktioniert oder sehr ineffizient wird, wie das bei größeren Proteinen der Fall ist, dann versagt die Strategie.

Die sequentielle und Seitenkettenzuordnung muss dann mit Techniken bewerkstelligt werden, die nicht mehr auf Protonen-Kopplungen basieren sondern auf den Kopplungen zwischen den Heterokernen.



## Tripelresonanz-Techniken

Heteronukleare 3D-NOESY-Spektren werden nur noch für das Bestimmen von Abständen im Molekül verwendet.

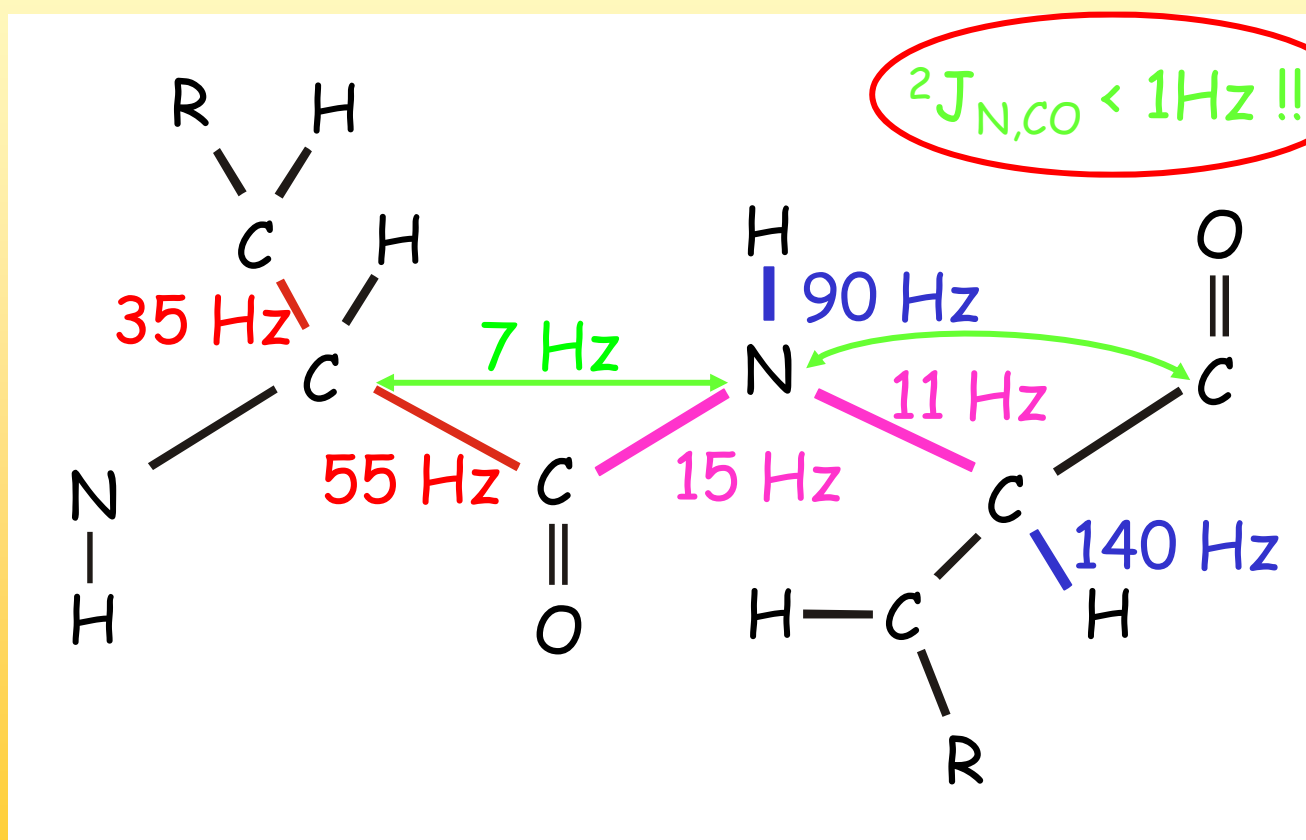
Der Transfer von Magnetisierung über heteronukleare Kopplungen ist auch bei größeren Proteinen noch effektiv.

Man verwendet dabei Protein die sowohl an  $^{15}\text{N}$  als auch an  $^{13}\text{C}$  markiert sind und die Kopplungen zwischen diesen Kernen.

Da nun  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  und  $^{15}\text{N}$  verwendet werden spricht man von **Tripelresonanztechniken**.

# Tripelresonanz-Techniken

## J-Kopplungen zwischen Heterokernen in Proteinen



## Tripelresonanz-Techniken

Wegen der Unterschiede zwischen den aliphatischen und den Carbonyl-Kohlenstoffen betrachtet man die beiden getrennt:

### 1. Chemische Verschiebung

$$\delta_{CO} \sim 170-180 \text{ ppm}$$

$$\delta_{C\alpha/\beta} \sim 10-70 \text{ ppm}$$

### 2. Kohlenstoff-Kohlenstoffkopplung

$$J(CO, C\alpha) \sim 55 \text{ Hz}$$

$$J(C, C) \sim 35 \text{ Hz}$$

### 3. Carbonyle haben keine Protonen gebunden

Die Carbonyle sind die „vierte“ Kernsorte.

# Sequenzspezifische Zuordnung von Proteinen

## Sequenz-spezifische Zuordnung

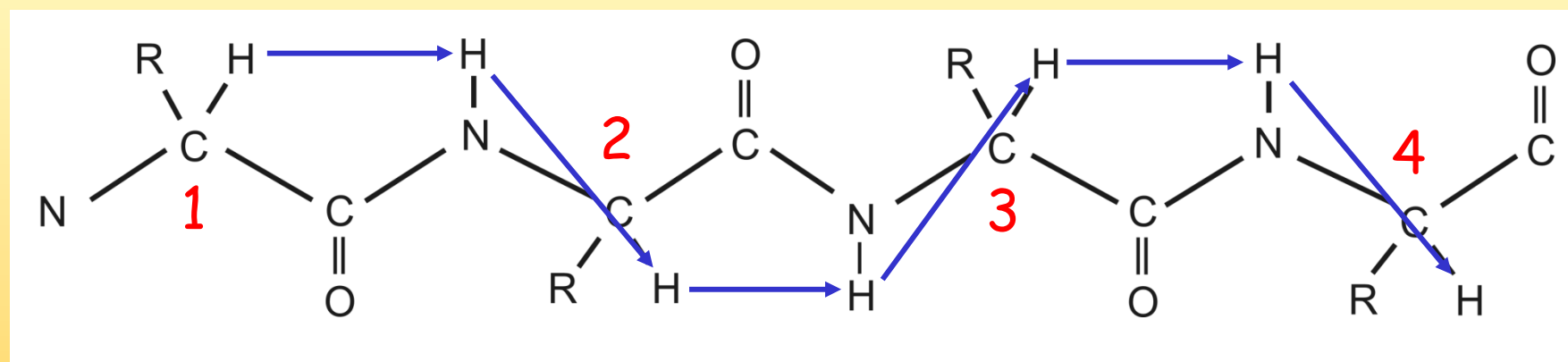
### Sequentielle Zuordnung

Wir müssen mit den Tripelresonanzexperimenten das gleiche erreichen, was mit NOESY/TOCSY bewerkstelligt worden ist.

Im TOCSY gab es nur eine Korrelation vom  $H^N$  zum  $H^\alpha$ , beim NOESY gab es zwei, einmal die gleiche wie im TOCSY, dazu die über das Carbonyl hinweg.

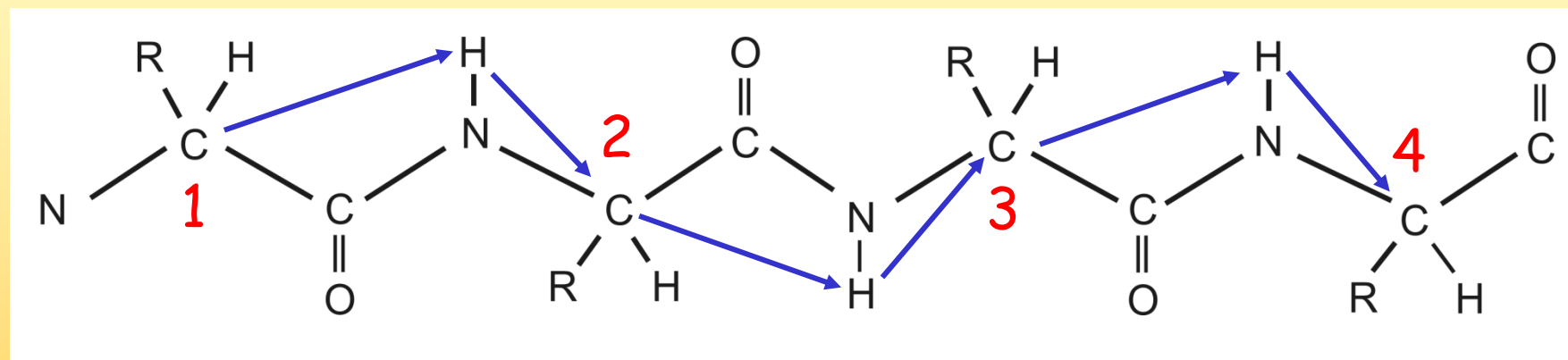
# Sequenz-spezifische Zuordnung

So sah dann der „sequential walk“ mit homonuklearen Spektren aus:



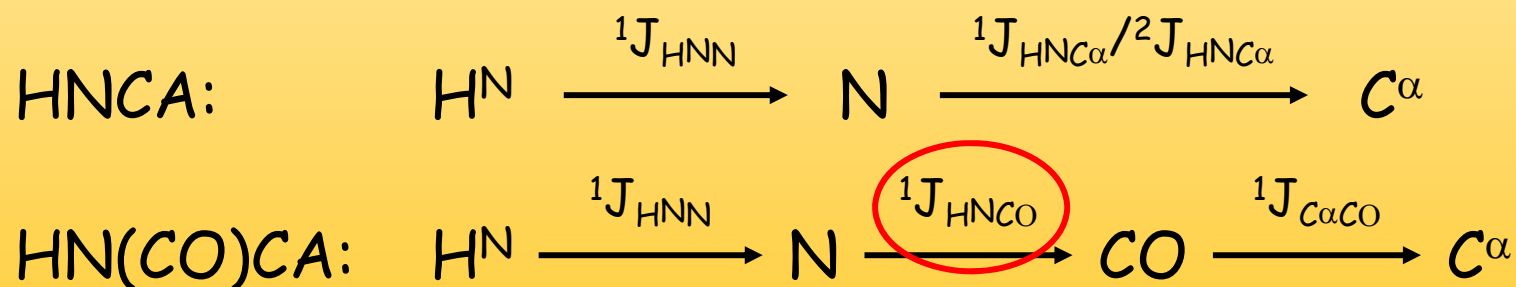
## Sequenz-spezifische Zuordnung

Wir machen mit den heteronuklearen Kopplungen auch eine „sequential walk“:



## Sequenz-spezifische Zuordnung

Das Spektrum mit beiden Signalen vom  $H^N$  zum  $C^\alpha$  wird mit dem HNCA Experiment erzeugt. Die Unterscheidung der beiden Signale gelingt durch ein Spektrum das eine ähnliche Korrelation ergibt, aber unter Nutzung des Carbonyl: das HN(CO)CA. Der Name verrät den Weg der Magnetisierung

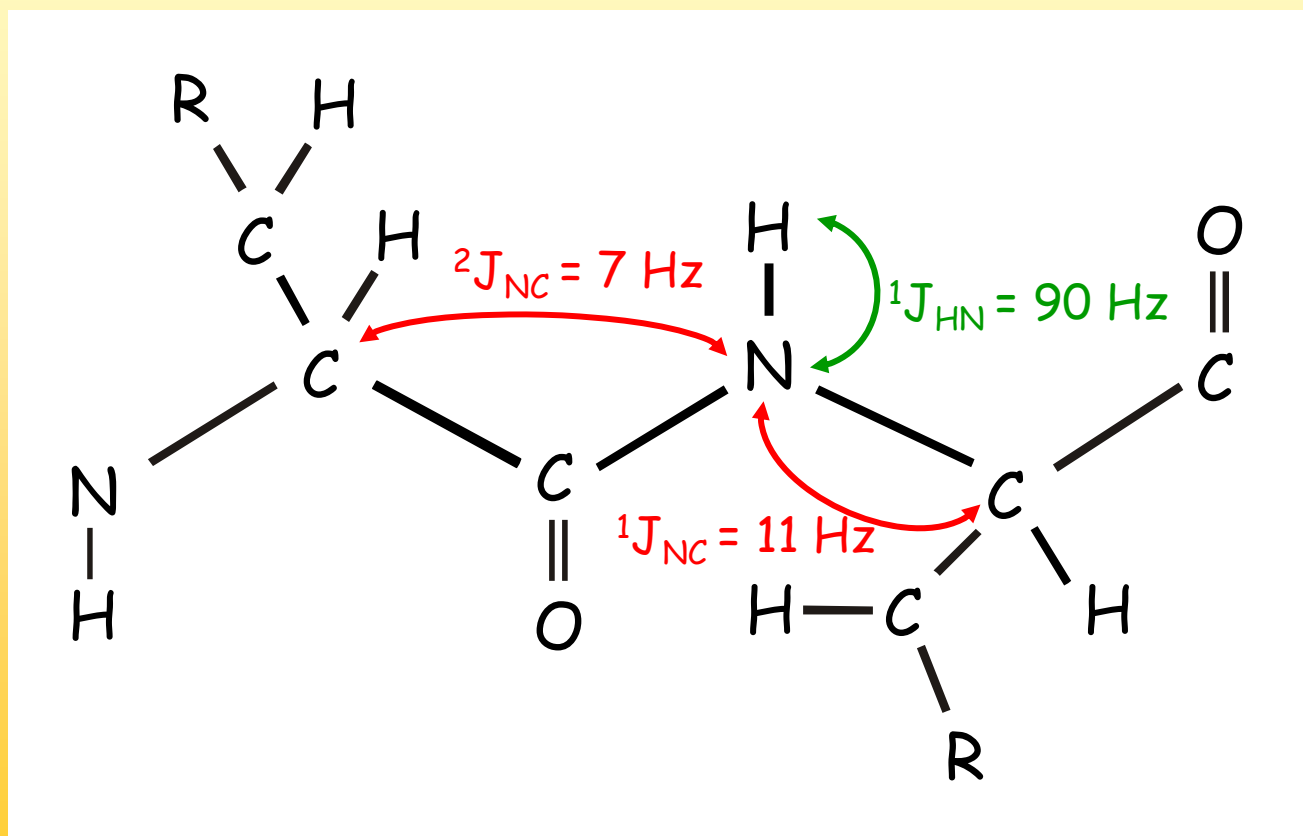


Hier gibt es keine  ${}^2J_{HNCO}$



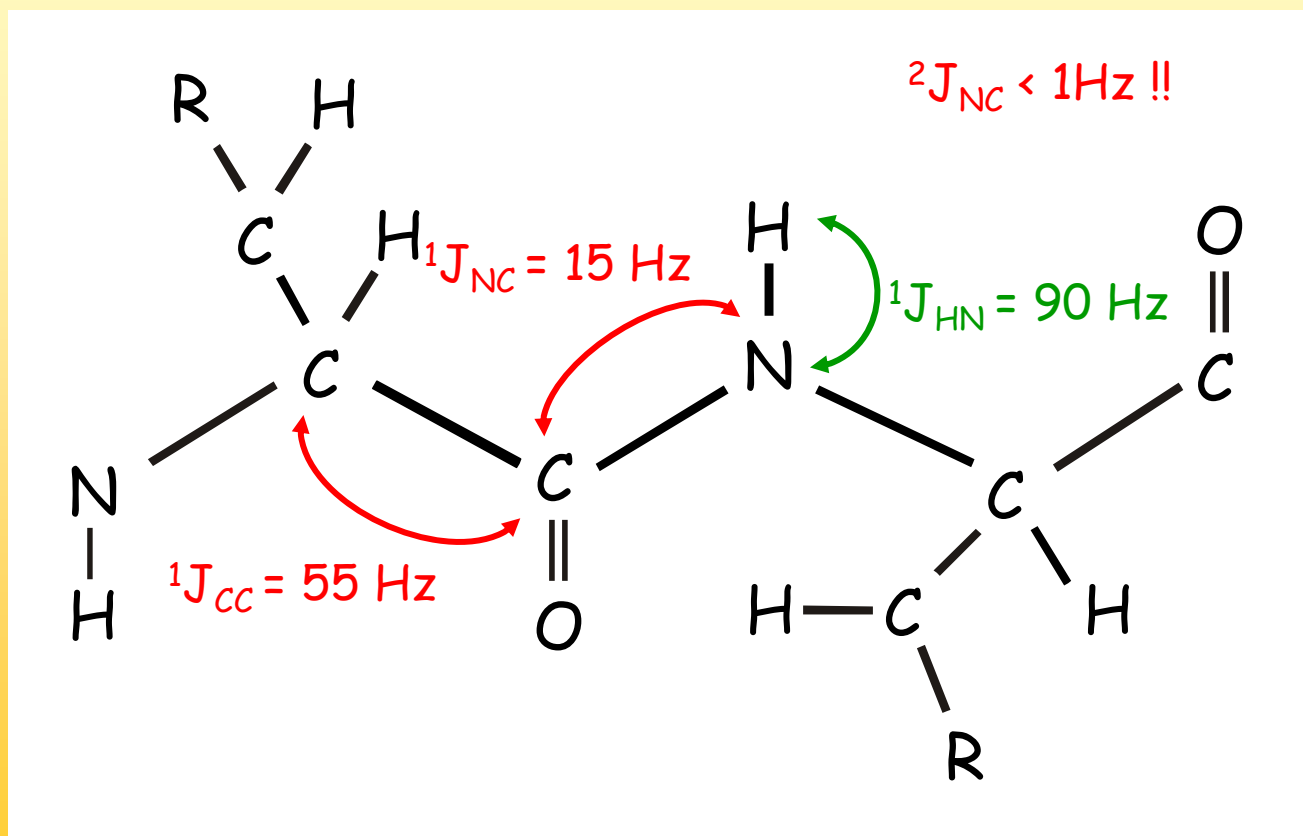
# Sequenz-spezifische Zuordnung

## HNCA



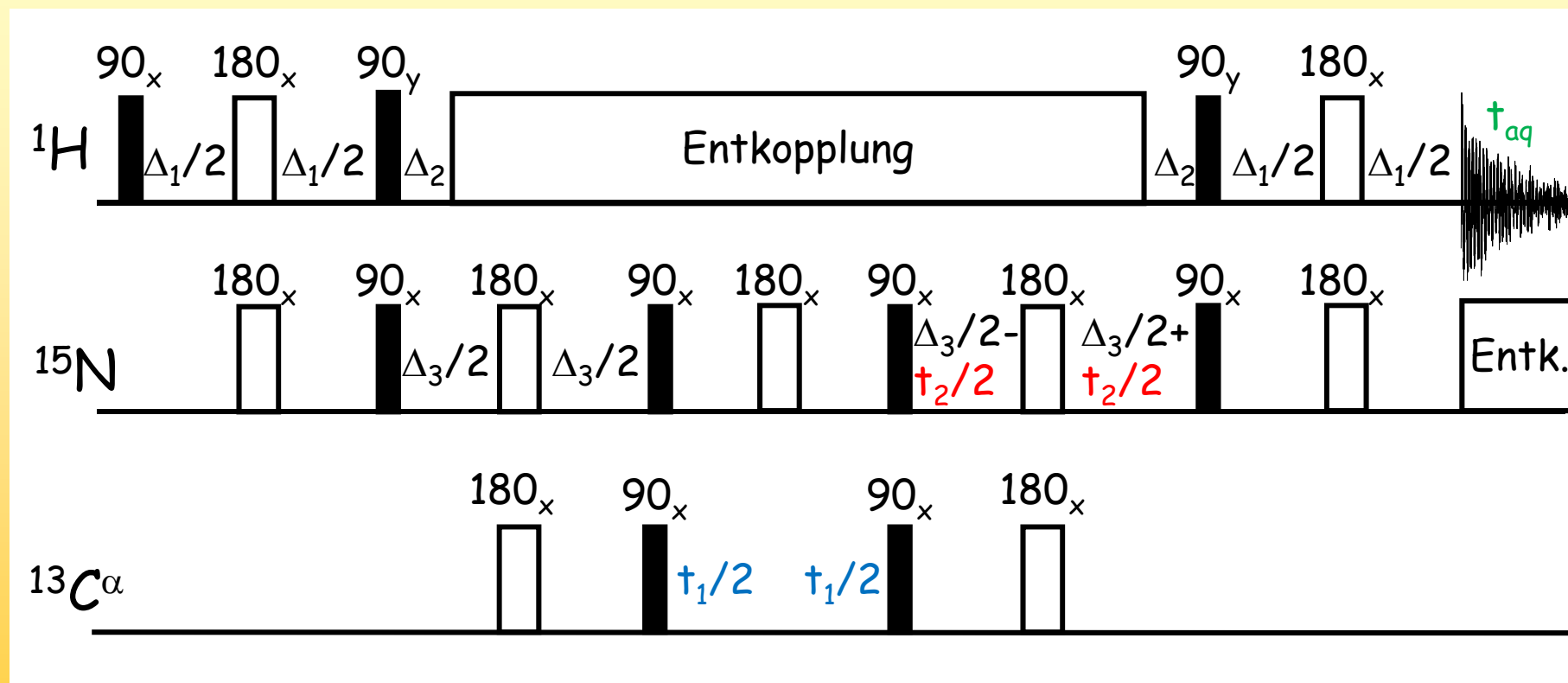
# Sequenz-spezifische Zuordnung

HN(CO)CA

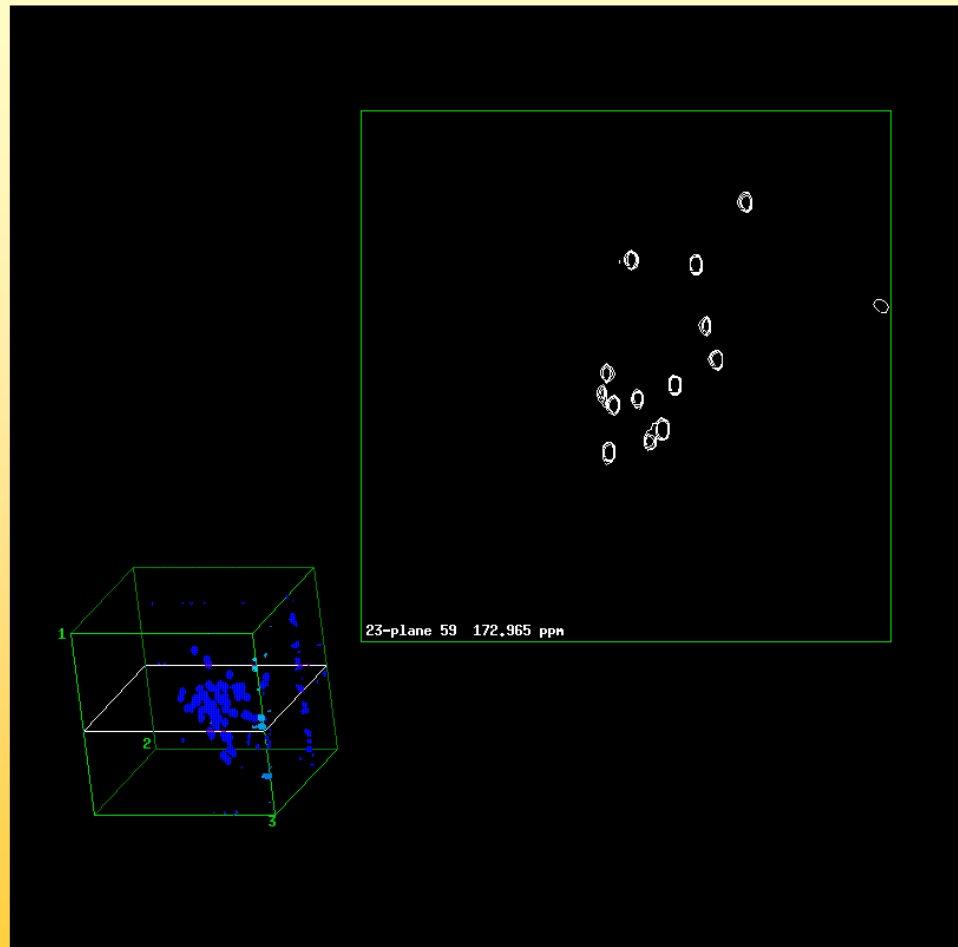


# Sequenz-spezifische Zuordnung

## Die Pulssequenz des HNCA



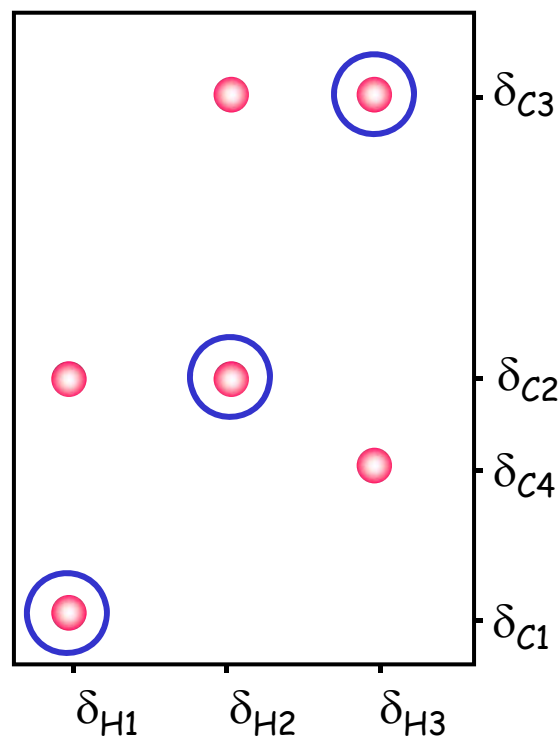
## Sequenz-spezifische Zuordnung



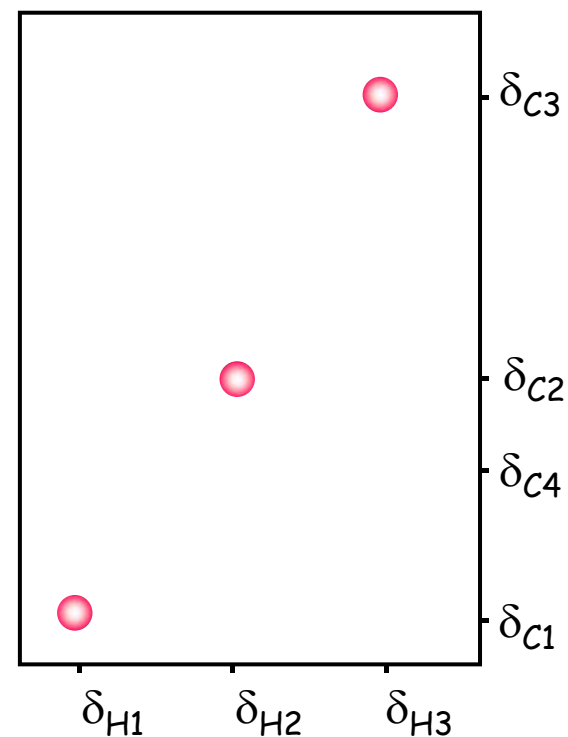
Die  $^{15}\text{N}$ -Verschiebung dient dabei der Beseitigung von Überlagerung durch die dritte Dimension, die sequentielle Zuordnung erfolgt über die H-C-planes der 3D-Spektren.

# Sequenz-spezifische Zuordnung

HNCA

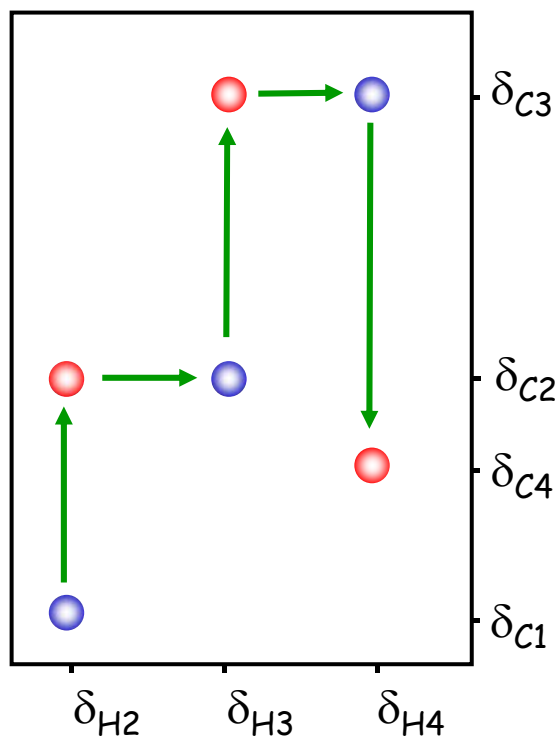
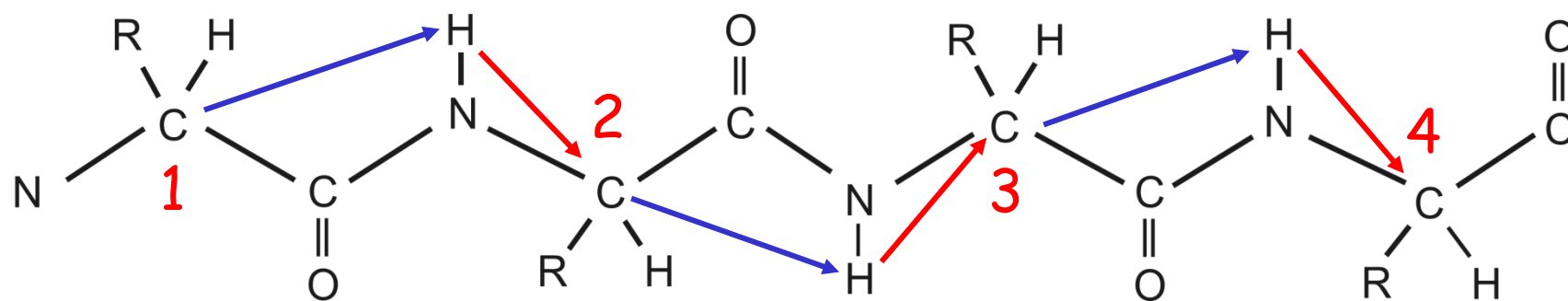


HN(CO)CA



○ = sequentielle Signale

# Sequenz-spezifische Zuordnung



Im Spektrum sieht der „sequential walk“ im HNCA dann so aus.

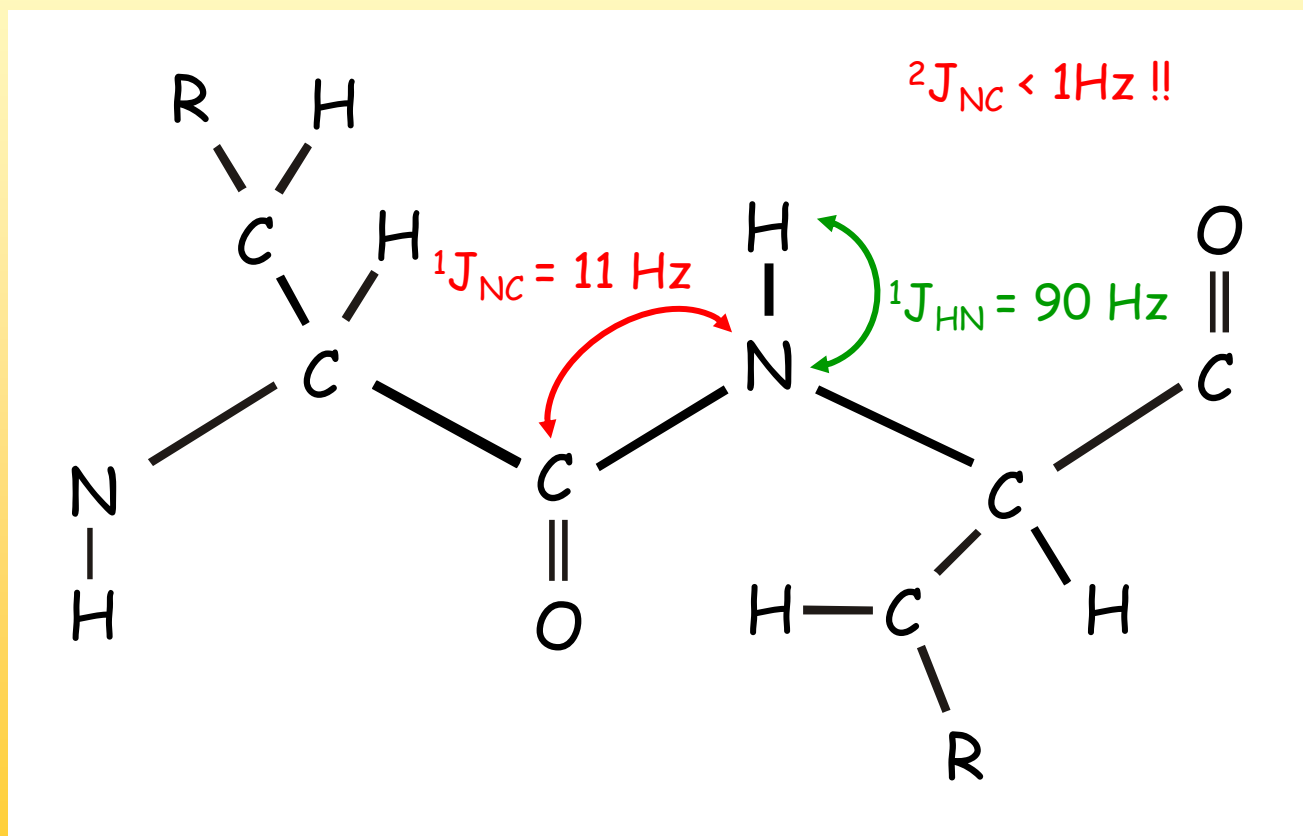
## Sequenz-spezifische Zuordnung

Man kann analog zu HNCA/HN(CO)CA auch Experimente machen die die chemische Verschiebung des CO detektieren, auch da ist ein Paar von Experimente möglich: das HNCO und das HN(CA)CO.

Zusammen ergeben sich wieder eine bzw. zwei Korrelationen so dass eine sequentielle Zuordnung möglich ist.

# Sequenz-spezifische Zuordnung

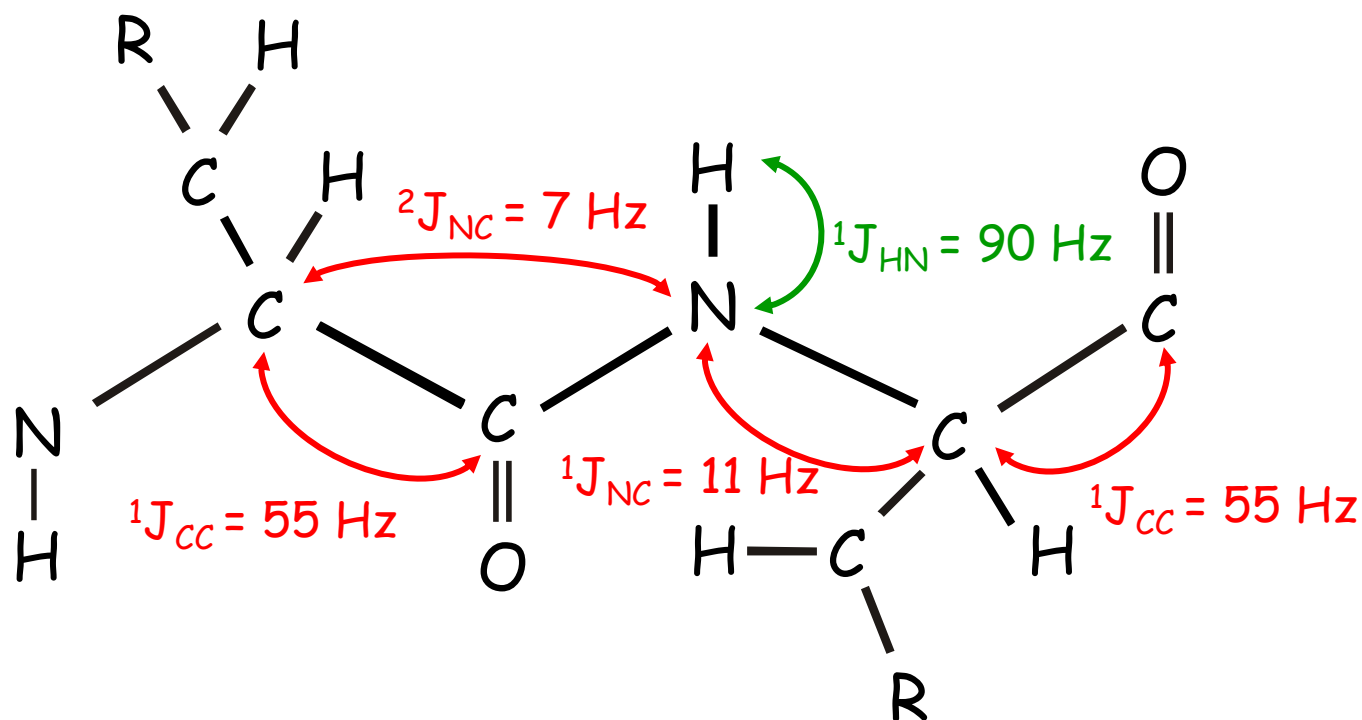
## HNCO



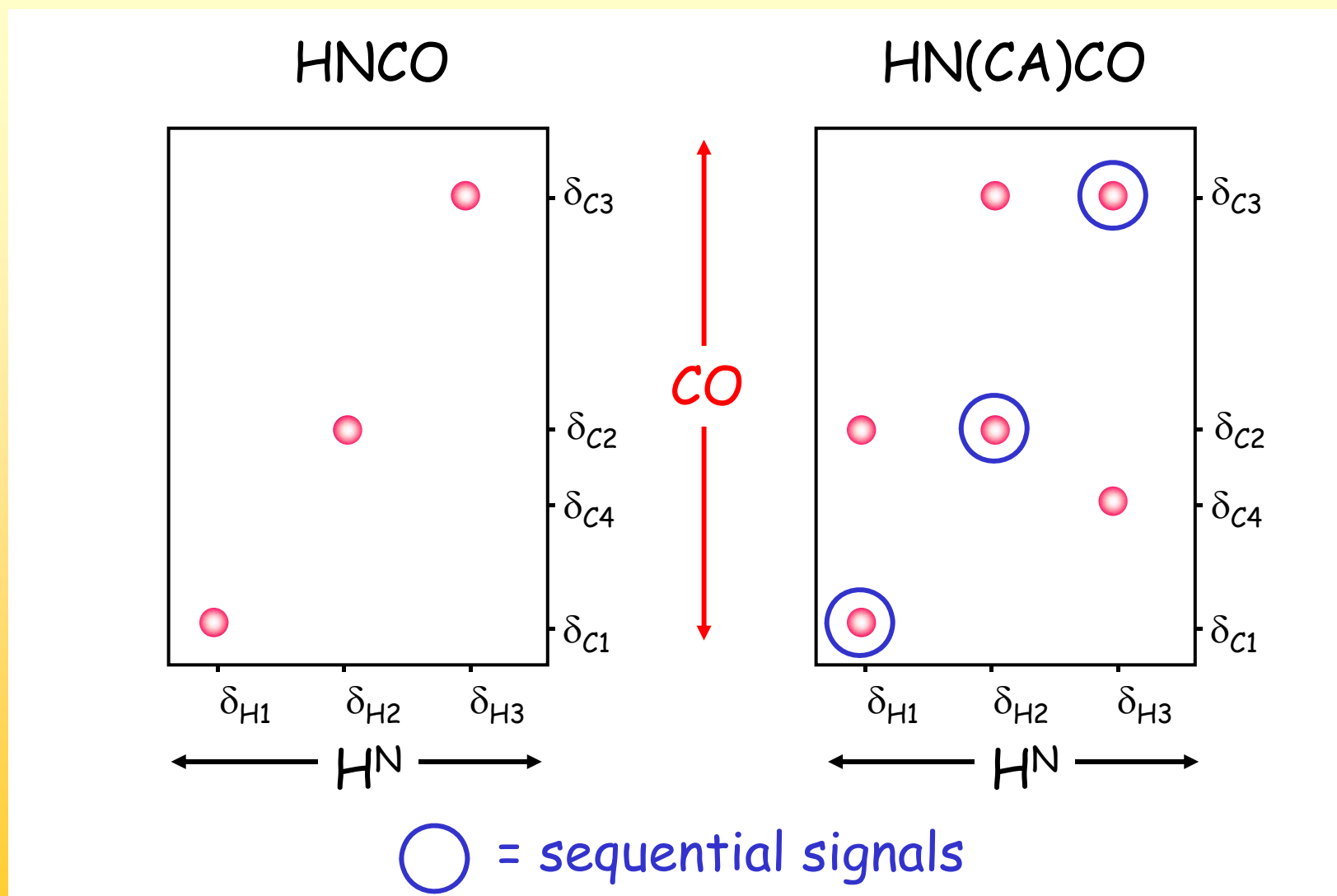


# Sequenz-spezifische Zuordnung

## HN(CA)CO



# Sequenz-spezifische Zuordnung

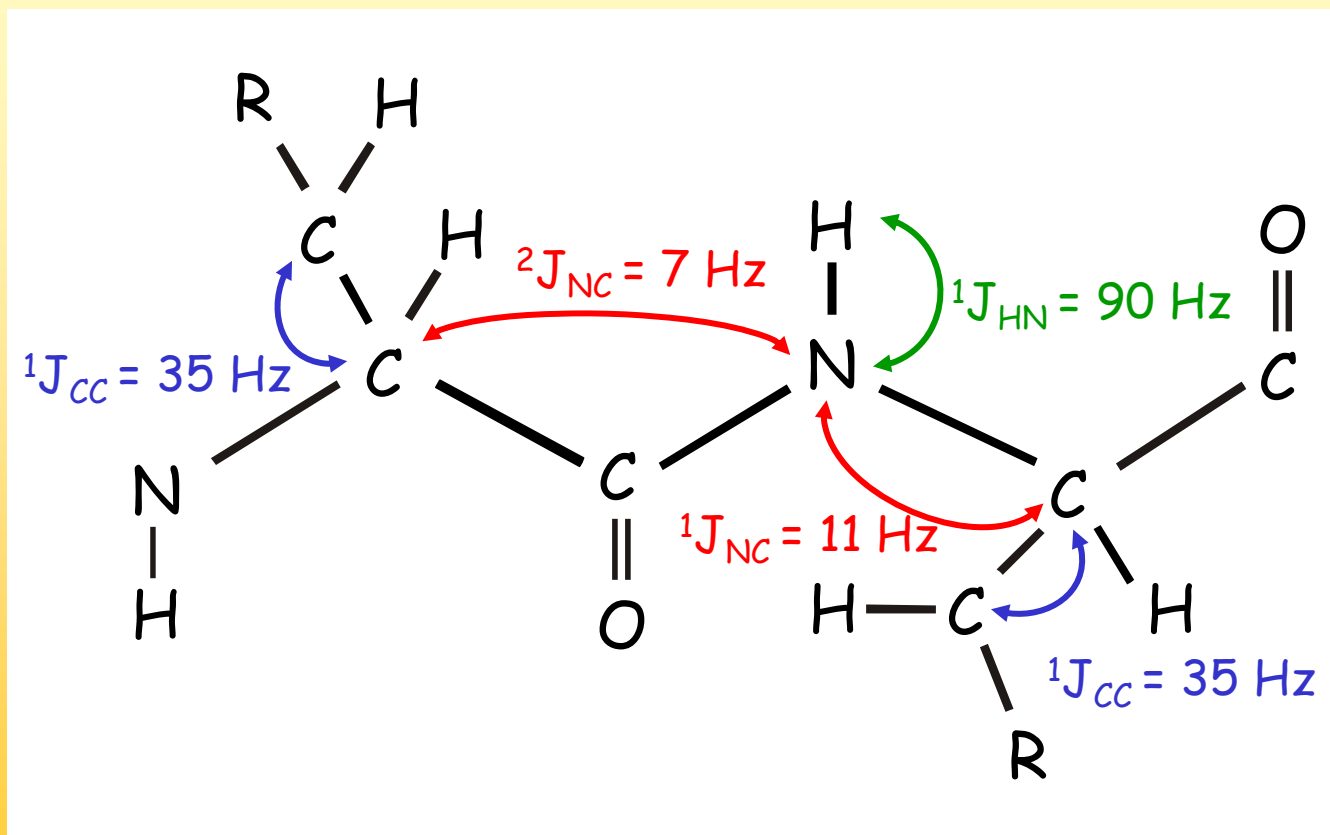


## Sequenz-spezifische Zuordnung

In beiden Experimentpaaren besteht aber immer noch das Problem, dass der Bereich der chemischen Verschiebung recht klein ist ( $C^\alpha$  von 52 ppm bis 62 ppm, CO vom 167 ppm bis 177 ppm). Noch besser ist es daher, wenn das  $C^\beta$  als weitere chemische Verschiebung hinzukommt, dann reichen die chemischen Verschiebungen von 20 ppm bis 70 ppm.

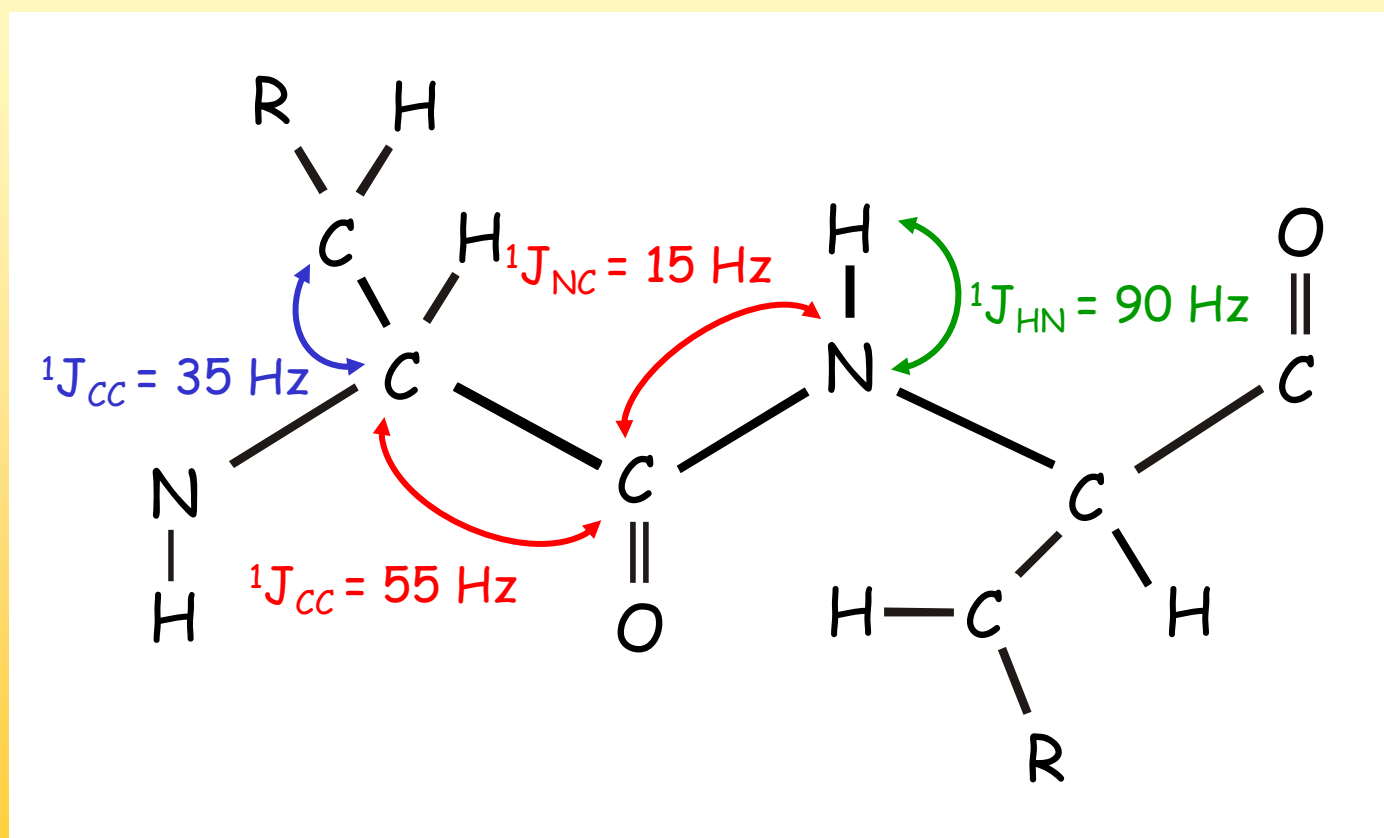
# Sequenz-spezifische Zuordnung

## HNCACB



# Sequenz-spezifische Zuordnung

## HN(CO)CACB



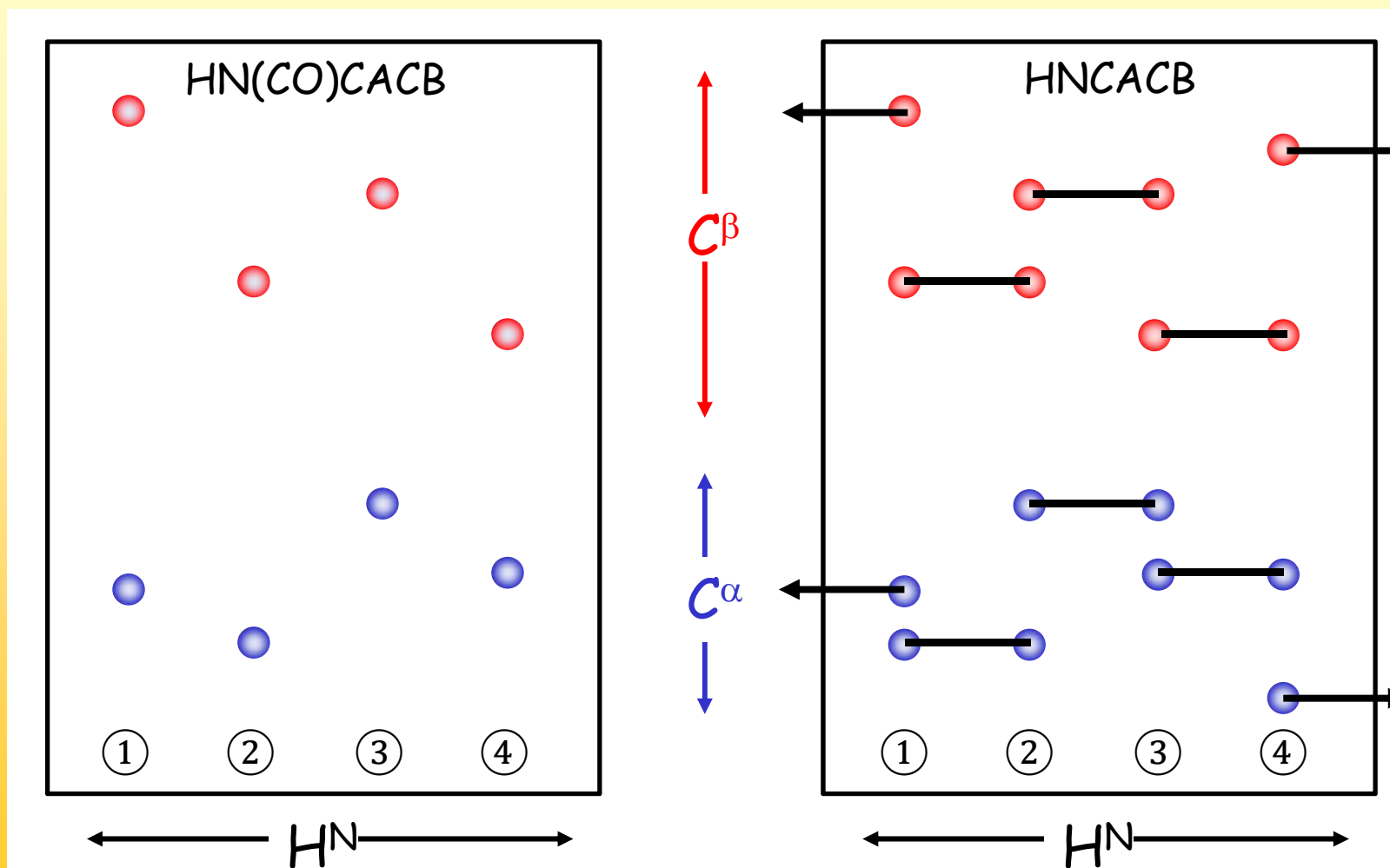
## Sequenz-spezifische Zuordnung

HN(CO)CACB und HNCACB bilden wieder ein Paar, das erste hilft im zweiten die sequentiellen von den eigenen Signalen zu trennen.

Dann kann eine Kette gebildet werden:  
was für eine Aminosäure die sequentiellen Signale sind, sind für die sequentielle Aminosäure (i-1) die eigenen !

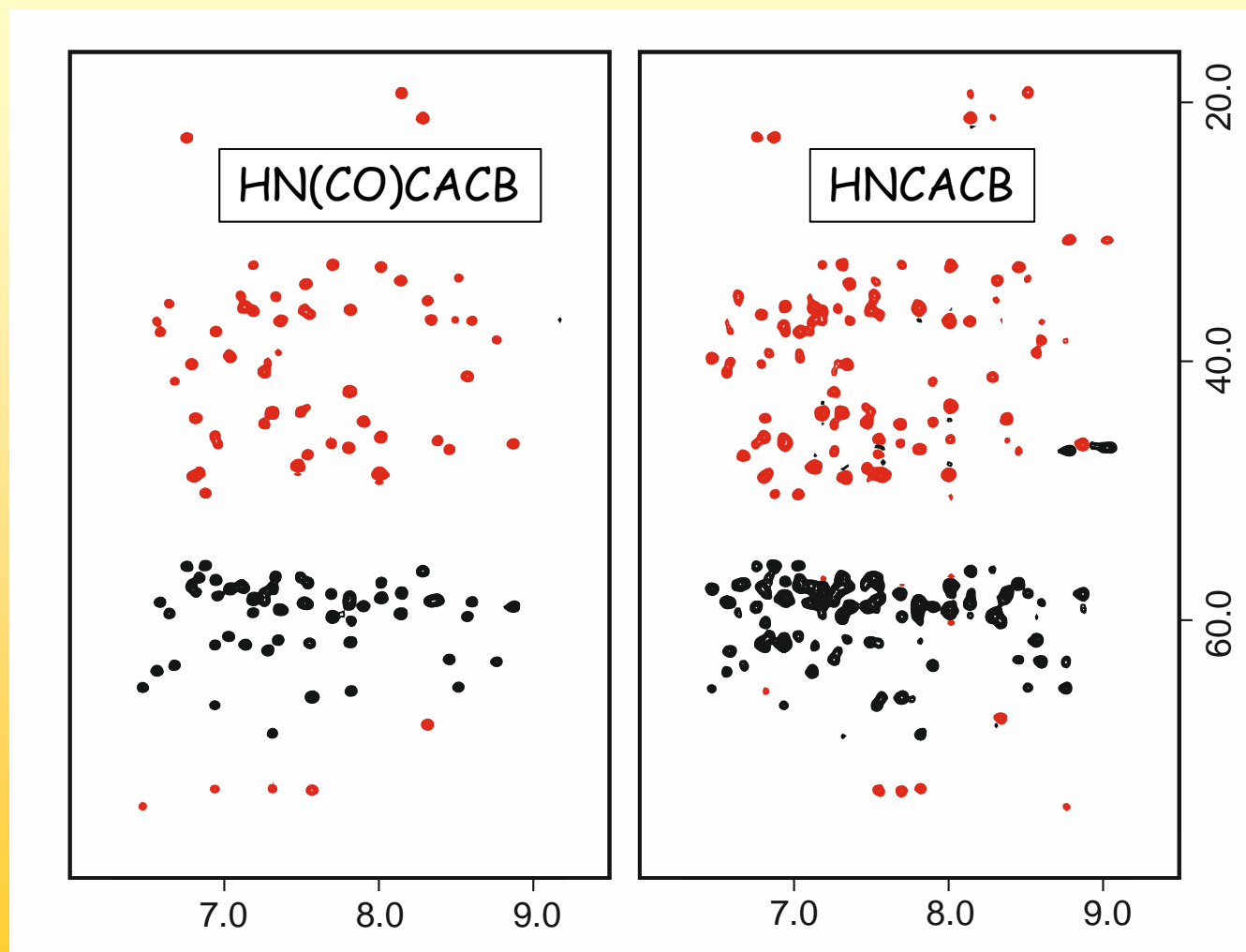
# Sequenz-spezifische Zuordnung

## Sequentielle Zuordnung



# Sequenz-spezifische Zuordnung

## Sequentielle Zuordnung





## Sequenz-spezifische Zuordnung

Mit den beiden Experimenten sind wieder sequentielle Nachbarschaften etabliert worden.

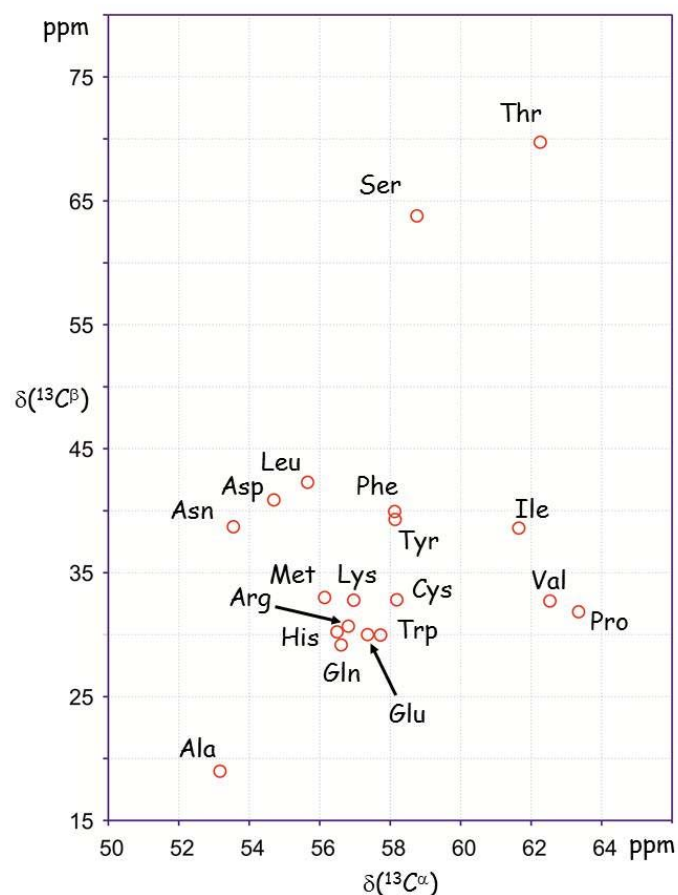
Um eine eindeutige Zuordnung zu machen muss man die Reihe der Aminosäuren mit der Sequenz abgleichen, d.h.

man braucht Information über den Aminosäuretyp.

Diese bekommt man entweder aus den Spinsystemen der Seitenketten (siehe unten) oder aus den chemischen Verschiebungen von  $C\alpha$  und  $C\beta$ .

# Sequenz-spezifische Zuordnung

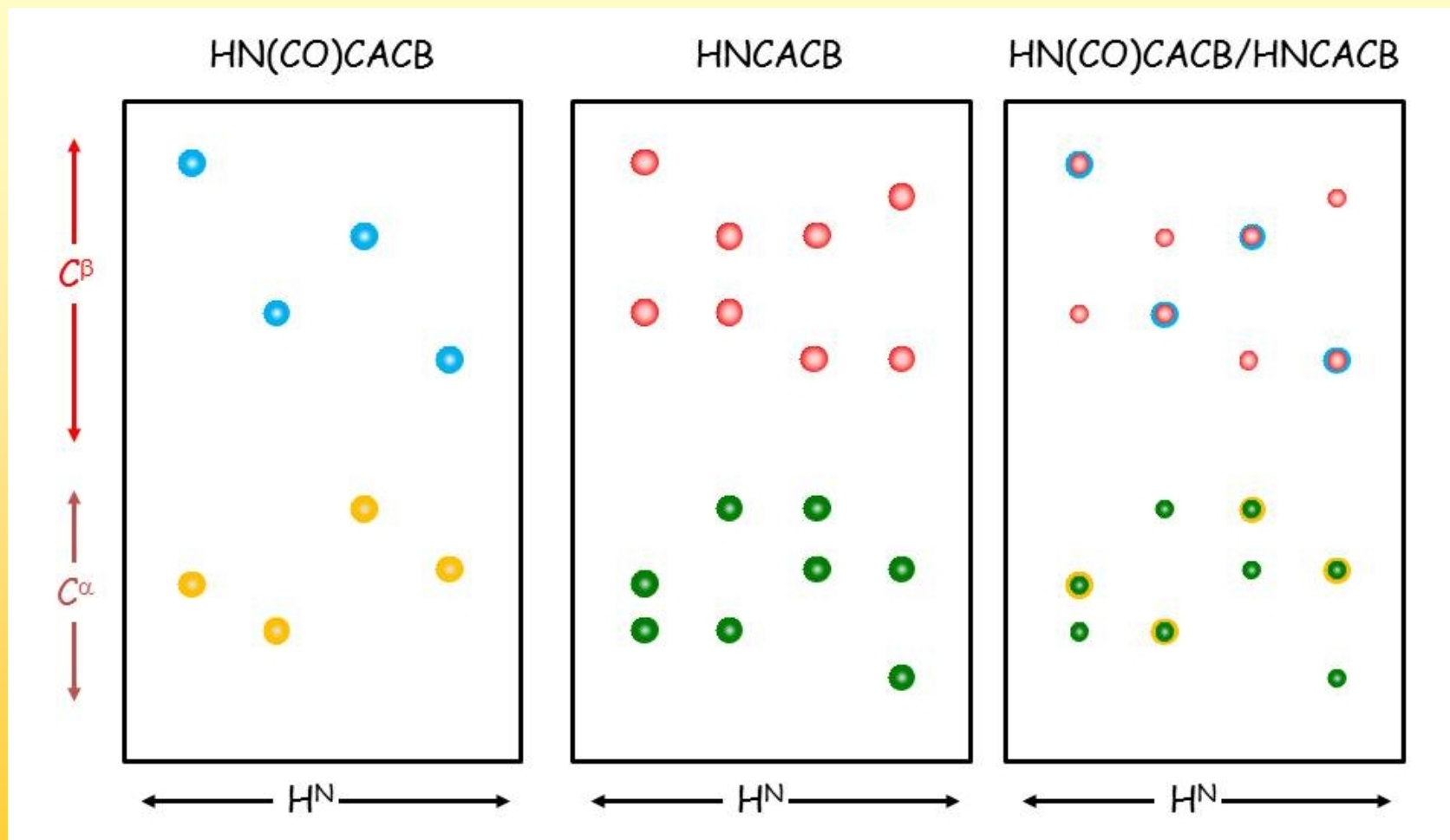
## Aminosäuretyp-Bestimmung



Ala	53,170	18,990
Arg	56,810	30,680
Asn	53,550	38,710
Asp	54,700	40,880
Cys	58,190	32,810
Gln	56,610	29,180
Glu	57,360	30,000
Gly	45,370	
His	56,490	30,220
Ile	61,650	38,610
Leu	55,660	42,300
Lys	56,970	32,790
Met	56,140	33,000
Phe	58,130	39,950
Pro	63,350	31,850
Ser	58,760	63,800
Thr	62,260	69,730
Trp	57,730	29,970
Tyr	58,140	39,300
Val	62,530	32,720

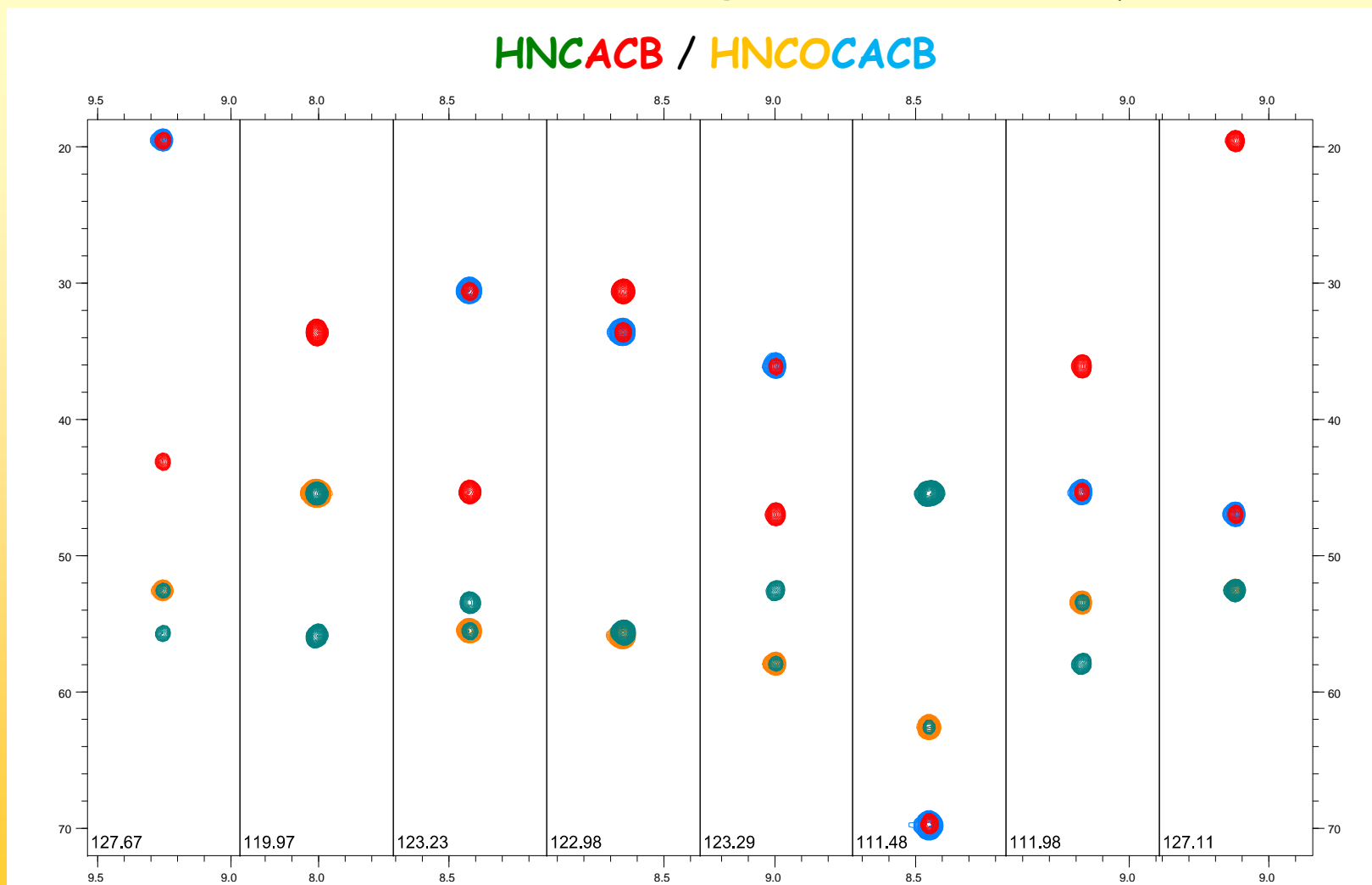
# Sequenz-spezifische Zuordnung

Im folgenden Beispiel sind die Strip gleich überlagert



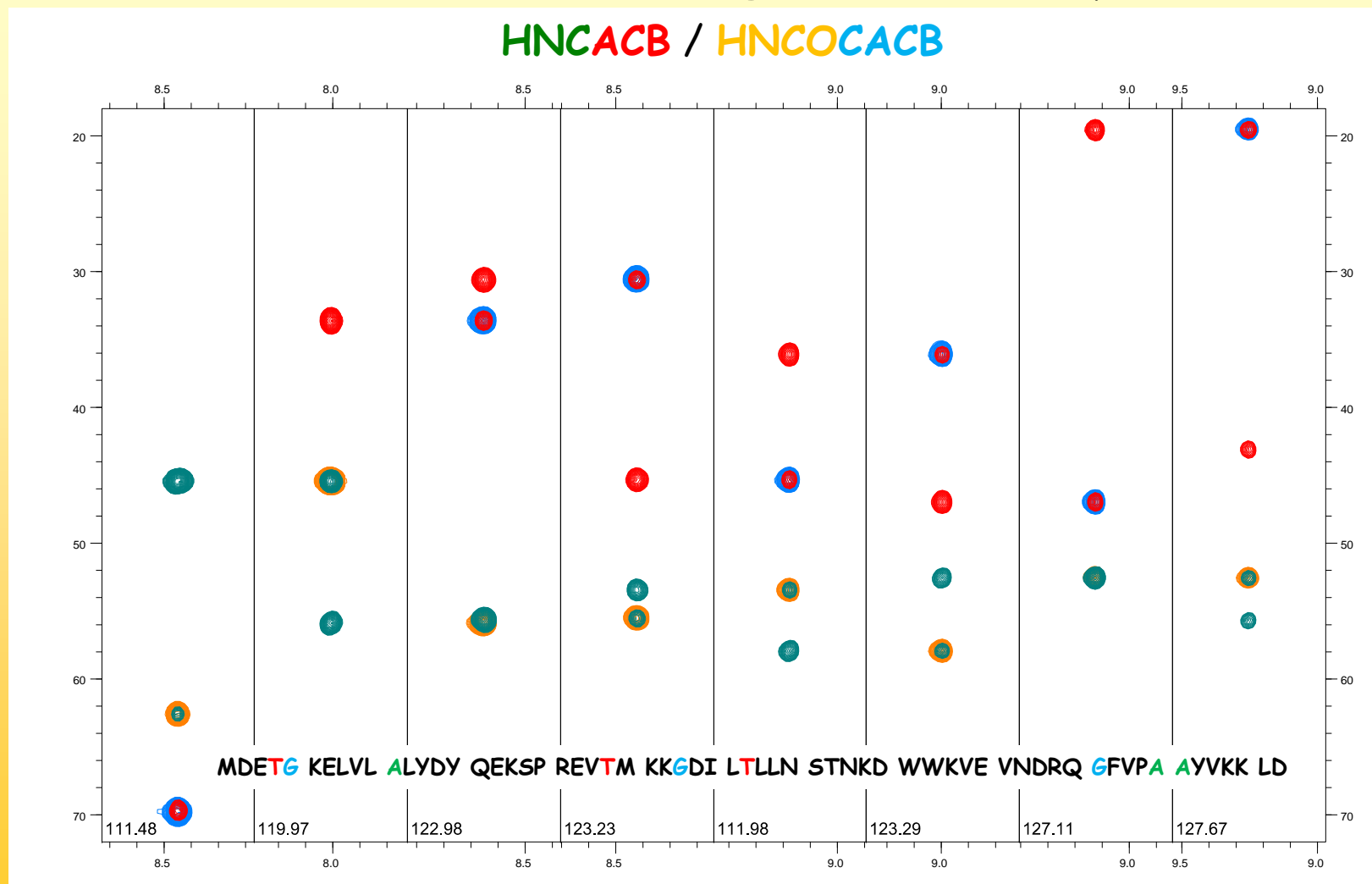
# Sequenz-spezifische Zuordnung

## Sequentielle Zuordnung (unsortierte Strips)



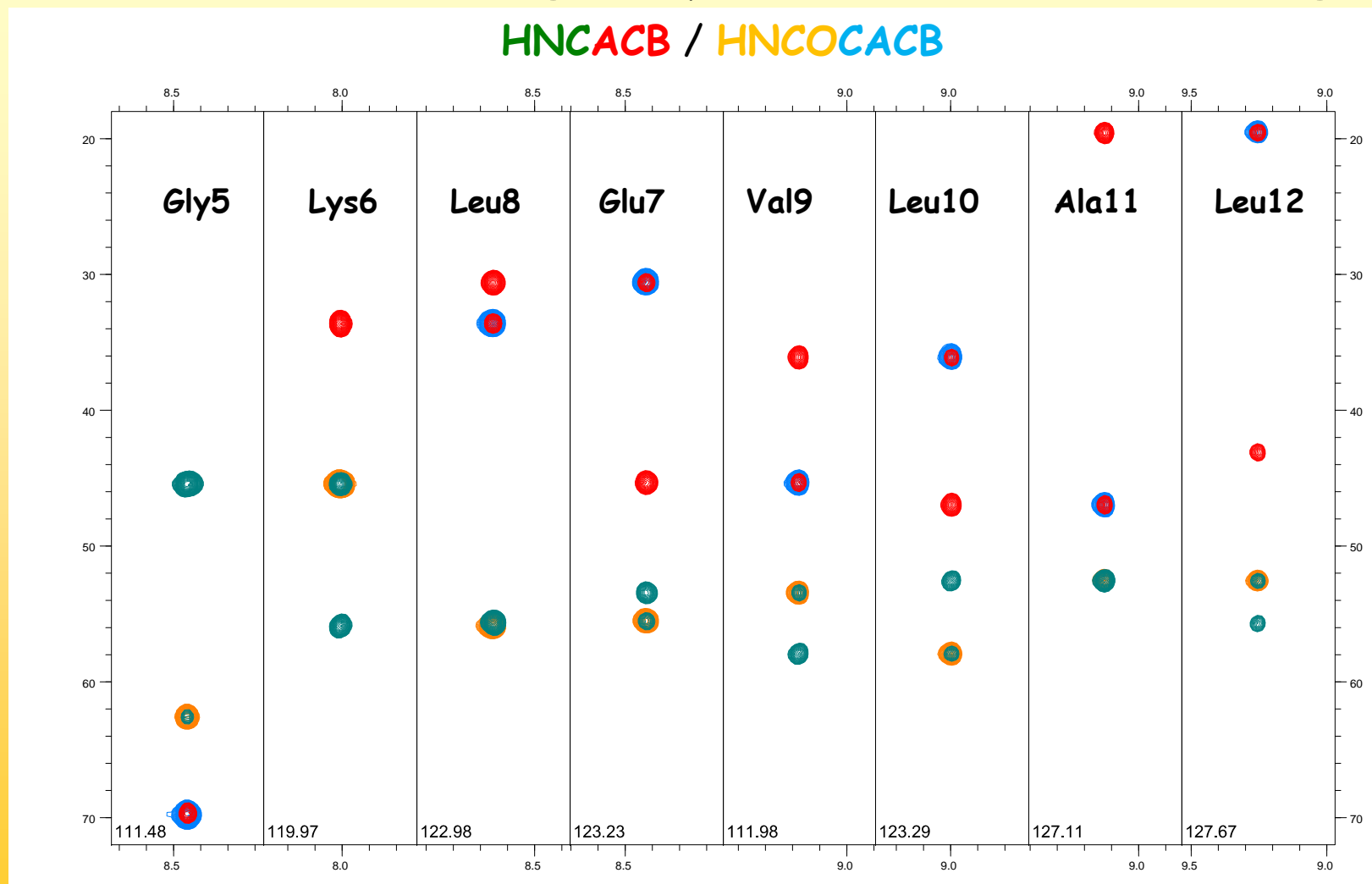
# Sequenz-spezifische Zuordnung

## Sequentielle Zuordnung (sortierte Strips)

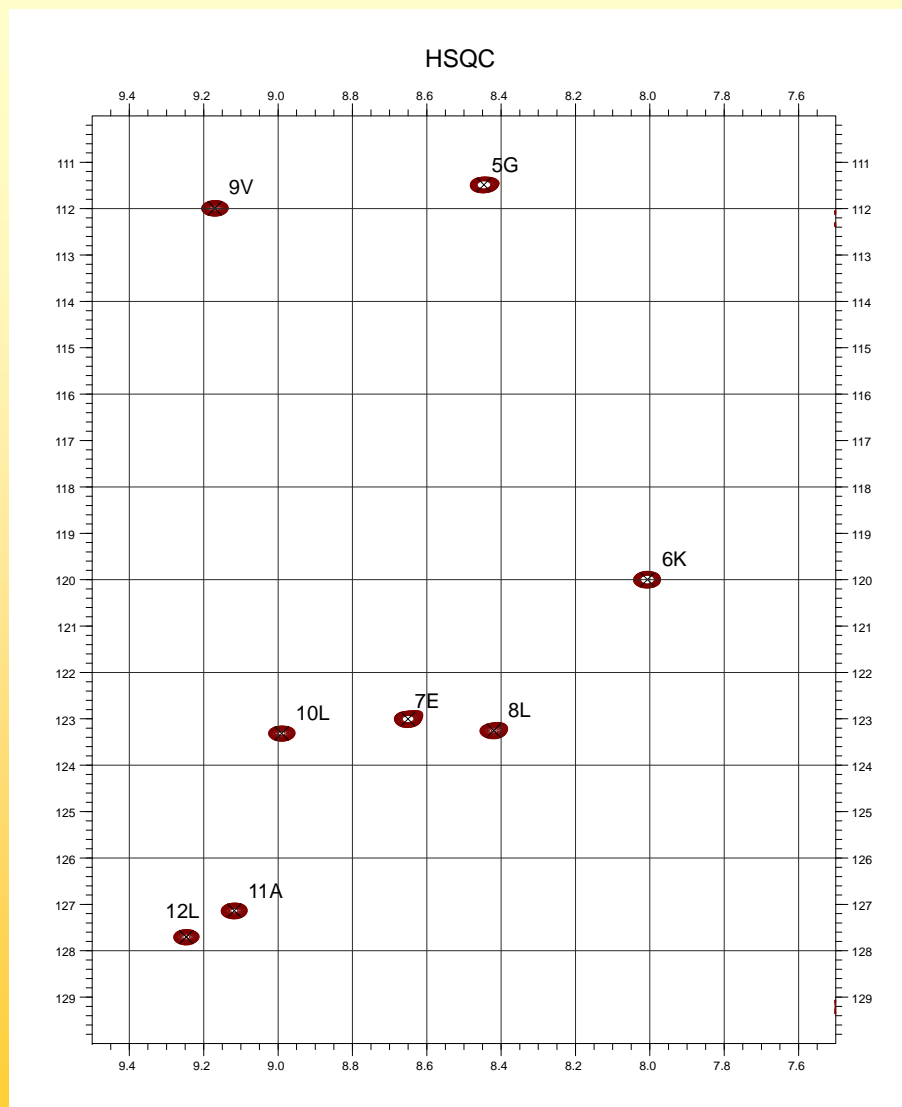


# Sequenz-spezifische Zuordnung

Sequentielle Zuordnung (Strips mit sequentieller Zuordnung)

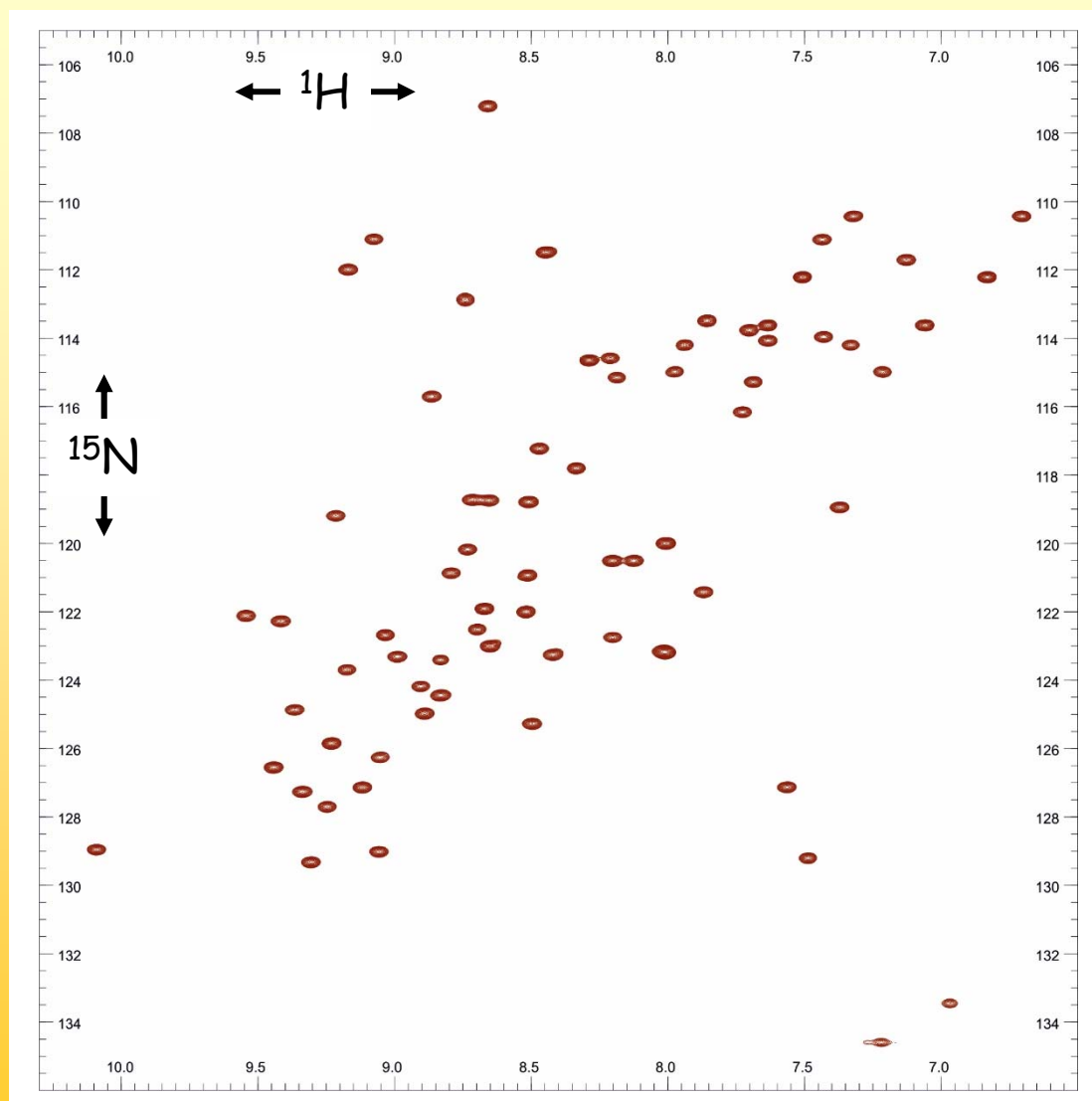


# Sequenz-spezifische Zuordnung



Gäbe es im  $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -  
HSQC nur diese 8  
Aminosäuren sähe es so  
aus und wir hätten  
unsere Zuordnung

# Sequenz-spezifische Zuordnung

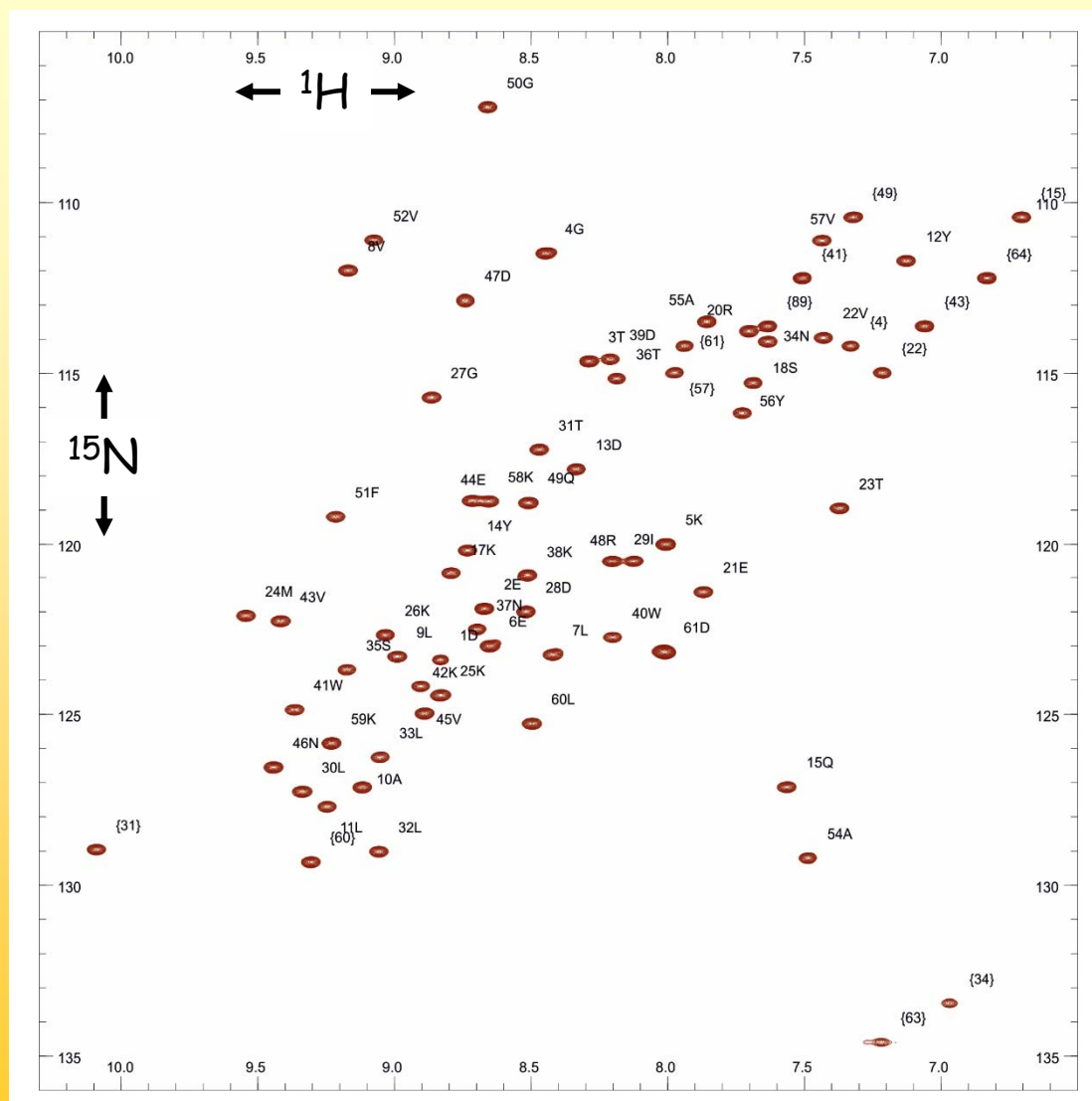


Im ganzen Protein  
sieht es etwas  
voller aus aber am  
Ende gelangt man  
dann von hier:

$^{15}\text{N}$ -HSQC ohne  
Zuordnung



# Sequenz-spezifische Zuordnung



Nach hier:

$^{15}\text{N}$ -HSQC mit  
Zuordnung

## Sequenz-spezifische Zuordnung

Basierend auf der Zuordnung des „backbones“ kann man die Zuordnung der Seitenketten beginnen. Auch

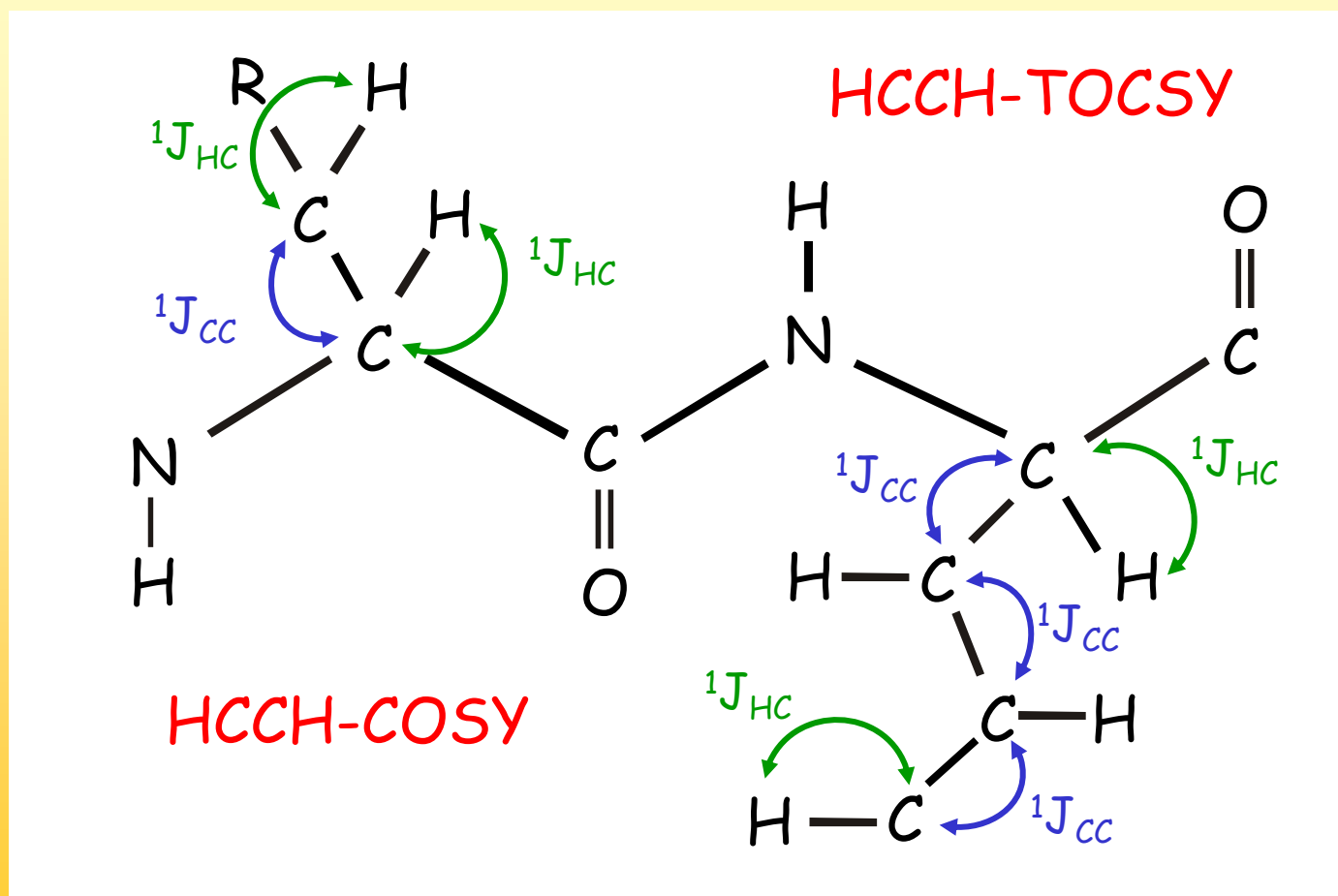
hier werden die homonuklearen Experimente versagen und man bedient sich dreidimensionaler Experimente, die auf C-C-Kopplung beruhen:

HCCH-COSY und HCCH-TOCSY

Es ergeben sich ähnliche Muster wie wir sie auch H,H-COSY und H,H-TOCSY kennen.

# Sequenz-spezifische Zuordnung

## Seitenkettenzuordnung

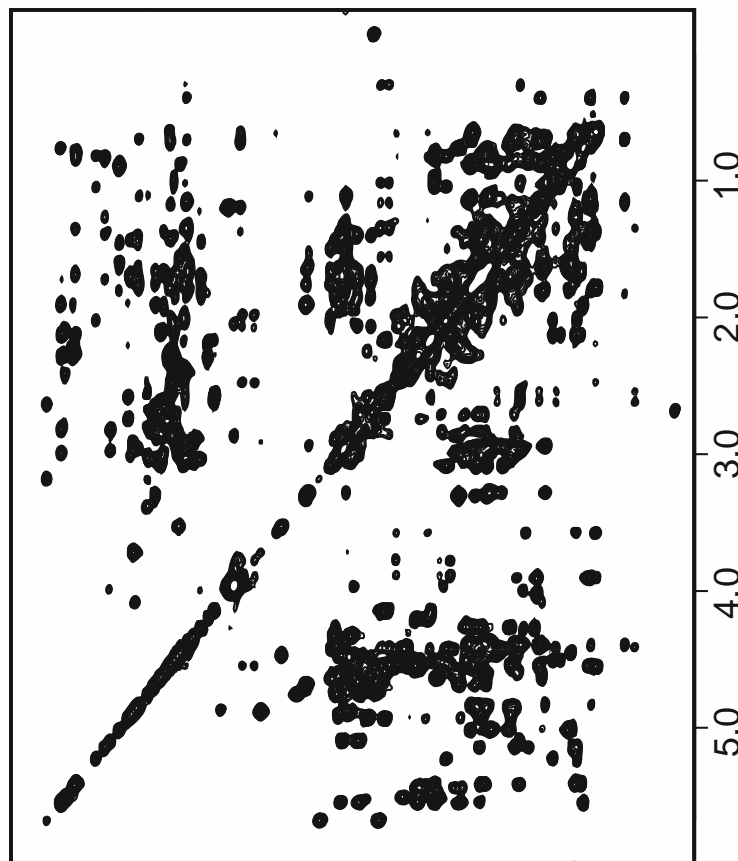


# Sequenz-spezifische Zuordnung

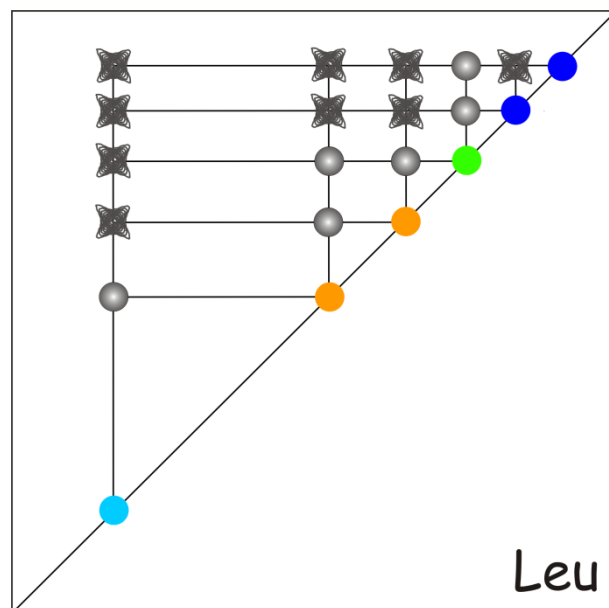
## HCCH-COSY



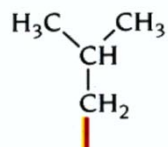
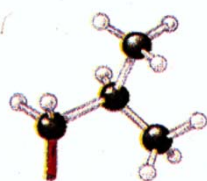
## HCCH-TOCSY



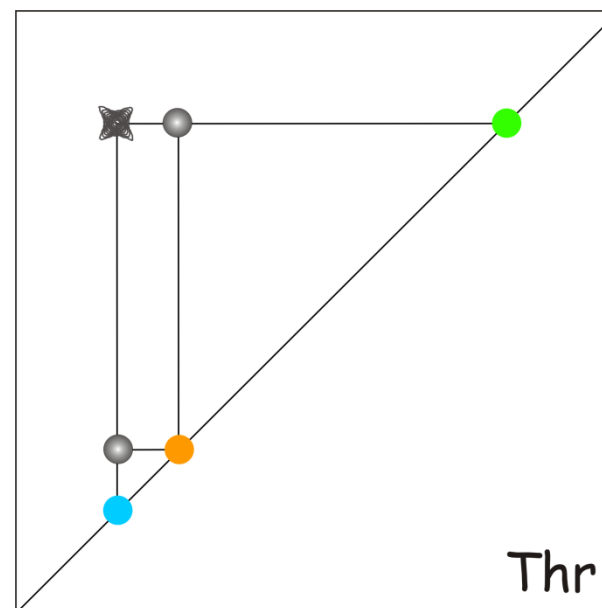
## Sequenz-spezifische Zuordnung



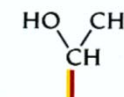
● =  $\alpha$    ● =  $\beta$    ● =  $\gamma$    ● =  $\delta$    ● =  $\varepsilon$



COSY  
TOCSY



●=α   ●=β   ●=γ   ●=δ   ●=ε



# That's it

Fragen: [schmieder@fmp-berlin.de](mailto:schmieder@fmp-berlin.de)

Scripte:

[schmieder.fmp-berlin.info/teaching/vorlesung\\_mbph/vorlesung\\_mbph\\_scripte.htm](http://schmieder.fmp-berlin.info/teaching/vorlesung_mbph/vorlesung_mbph_scripte.htm)