

5. Zusammenfassung.

Adamantan $C_{10}H_{16}$ kristallisiert in der kubisch-flächenzentrierten Raumgruppe $T_d^2-F\bar{4}3m$ mit $a = 9,426 \pm 0,008 \text{ \AA}$ und $Z = 4$ Molekeln pro Elementarzelle. Die röntgenographisch bestimmte Dichte ist gleich $1,07_3 \text{ gcm}^{-3}$. Die C-Atome befinden sich in den Punktlagen $(16e) = x_1 \bar{x}_1 x_1, \dots$ und $(24f) = x_2 00, \dots$ mit $x_1 = 0,094_4 \pm 0,001$ und $x_2 = 2 x_1$. Die Molekel hat die Konstitution von Fig. 1, der Krystall die Struktur von Fig. 5. Die Ableitung geschah auf rein kristallographisch-röntgenographischem Wege unter Voraussetzung von tetraedrischen C-Atomen. Die Resultate sind in vollkommener Übereinstimmung mit denen von *S. Landa* und *V. Macháček* bzw. *V. Prelog* und *R. Seiwert*h.

Den HH. Prof. Dr. *L. Ruzicka* und *V. Prelog* (Zürich) danke ich bestens für die Anregung zu dieser Arbeit und das mir zur Verfügung gestellte Material, Herrn Prof. Dr. *H. Huttenlocher* für die Möglichkeit zur Ausführung der Untersuchung und das entgegengebrachte Interesse und der „*Stiftung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung an der Bernischen Hochschule*“ für den Ausbau des Röntgenlaboratoriums.

Mineralogisch-petrographisches Institut der Universität Bern.

161. Über Ionenkonzentrationsgradienten und ihre biochemische Bedeutung¹⁾

VI. Mitteilung

von *F. Almasy*.

(5. 9. 45.)

§ 1. Vorliegende Arbeit behandelt die Abhängigkeit der Einstelldauer des *Donnan*-Gleichgewichtes im $[H^+]$ -Gradientenfeld von der Grösse des Feldes sowie von den Dissoziationskonstanten der (in freier und Salzform) beteiligten Säuren und Basen [vgl. IV. Mitt., § 1²⁾]. Die in den Mitteilungen I—V²⁾ nach und nach zur Abklärung gelangten Grundlagen³⁾ fassen wir einleitend in 3 Punkten zu-

¹⁾ Arbeit mit Unterstützung der *Jubiläumsspende für die Universität Zürich*.

²⁾ *Helv.* **24**, 1025 (1941), I. Mitt.; **24**, 1480 (1941), II. Mitt.; **25**, 508 (1942), Nachtr. z. II. Mitt.; **25**, 1255 (1942), III. Mitt.; **27**, 1590 (1944), IV. Mitt.; **28**, 406 (1945), V. Mitt.

³⁾ Die im Nachtrag zur II. Mitt. eingeführten und in der III. Mitt. benutzten Grundlagen mussten in der IV. Mitt. insofern berichtigt werden, als sie unvollständig dissoziierte Säuren und Basen betreffen. Ferner sind in der IV. Mitt. (Fussnote 2 auf S. 1597) irrtümliche Ausführungen der III. Mitt. betreffend die Diffusionswärme richtiggestellt worden. Schliesslich wurden in der IV. Mitt. die Voraussetzungen berücksichtigt, nach deren Massgabe das Diffusionsfeld einer fermentativen Oxydoreduktion die Beziehungen (59) erfüllt, welche in der III. Mitt. als bis auf verschwindend kleine Abweichungen gültig angenommen worden sind. Die weitere Abklärung des Gültigkeitsbereiches dieser Beziehungen bildet den Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

sammen. Diese beruhen auf der klassischen Ionentheorie und setzen konstante Temperatur sowie konstanten Aussendruck voraus, was auch für die nachfolgenden Überlegungen gilt.

1. Unstationäre p_H -Gradienten rufen in einer Elektrolytlösung unausgesetzt Gradienten des Konzentrationslogarithmus der undissoziierten Säure- und Basenmolekeln hervor und induzieren hierdurch Diffusionsströme, welche homogene Verteilungen der Säure- und Basenmolekeln:

$$\text{grad ln } [AH_n] = 0 \qquad \text{grad ln } [B(OH)_p] = 0 \qquad (59)$$

im $[H^+]$ -Gradientenfeld einzustellen suchen.

2. Falls die Einstellgeschwindigkeit dieser homogenen Verteilungen sehr gross im Vergleich zur Änderungsgeschwindigkeit von $\text{grad } p_H$ ist, unterscheidet sich der Verteilungszustand von Säure- und Basenmolekeln, für die das Diffusionsfeld quellenfrei ist, (auch beim Zustandekommen bedeutender Änderungen des p_H -Gefälles) stets nur sehr wenig von einer homogenen Verteilung. Die Verteilung der zugehörigen Säureanionen und Basenkationen erfüllt nach Massgabe der Gültigkeit der Gleichungen (59) in jedem Feldpunkt die Beziehungen:

$$\text{grad ln } [AH'_{n-1}] = -i \text{ grad ln } [H^+] \qquad \text{grad ln } [B(OH)'_{p-k}] = -k \text{ grad ln } [OH^'], \quad (60)$$

was zu erkennen gibt, dass diese Ionen mit der zeitlichen Änderung des p_H -Gefälles und des entgegengesetzt gleichen p_{OH} -Gefälles eine stetige Folge inhomogener Verteilungszustände durchlaufen, die angenähert *Donnan*-Verteilungen sind.

3. $[H^+]$ -Gradientenfelder der unter 2 angenommenen Art dürften realerweise durch fermentative Oxydoreduktionen unterhalten werden — eventuell auch durch andere Fermentprozesse.

Die Umsetzung zweier aus unvollständig dissoziierten Säuren (Basen) bestehenden Redoxsysteme ox_1/red_1 und ox_2/red_2 geht mit der Freisetzung bzw. Bindung von: $B_H = f(p_H)$ Mol H^+ -Ionen pro Mol Umsatz einher:

$$(\text{Säure total})_{red_1} + (\text{Säure total})_{ox_2} = (\text{Säure total})_{ox_1} + (\text{Säure total})_{red_2} + B_H H^+ \quad (61)$$

Der spezifische Verlauf der Funktion $B_H(p_H)$ wird durch die elektrolytischen Dissoziationskonstanten von red_1 , ox_2 , ox_1 und red_2 bestimmt (s. z. B. Fig. 1 der II. Mitt.). In dem Masse als die $B_H(p_H)$ -Kurve eines Oxydoreduktionssystems in dessen physiologischem p_H -Bereich horizontal verläuft, wird die Umsetzung des Systems an einer Fermentmolekel (bei konstanter Reaktionsgeschwindigkeit) als stationäre Quelle oder Senke von H^+ -Ionen wirken und im umgebenden Diffusionsfeld entsprechend langsam veränderliche p_H -Gradienten sowie angenäherte *Donnan*-Verteilungen unterhalten. Im Grenzfall konstanter H^+ -Ergiebigkeit gelangt ein stationäres $[H^+]$ -Gradientenfeld und die zugehörige exakte *Donnan*-Verteilung zur Einstellung.

In Anbetracht der submikroskopischen Dimensionen der Diffusionsfelder, die hier ins Auge gefasst werden, unterliegen die erwähnten Verteilungen bedeutenden statistischen Schwankungen.

Selbst in viel einfacheren Fällen als den betrachteten, sind die partiellen Differentialgleichungen unstationärer Diffusionsvorgänge zu kompliziert, um auch nur approximativ gelöst werden zu können. Bei wesentlicher Vereinfachung — etwa der Annahme homogener, durch Unstetigkeitsflächen getrennter Teilgebiete des Diffusionsfeldes, in denen die Konzentrationsvariablen nur noch mit der Zeit veränderlich sind — gelingt es an Stelle der Problemlösung ein primitives Modellbild zu erhalten, das unter Umständen aber noch nütz-

liche Auskünfte liefern kann¹⁾. Mit Hilfe solcher Modellvorstellungen, welche den Verhältnissen im realen Diffusionsfeld stufenweise angeglichen werden, unternehmen wir im folgenden den Versuch, unter möglichst einfachen Bedingungen den Einfluss

- a) der Grösse des $[H^{\cdot}]$ -Gradientenfeldes,
- b) der Säuredissoziationskonstanten

auf die Einstelldauer des homogenen Verteilungszustandes der Molekeln und des *Donnan*-Gleichgewichtes der Anionen einer einwertigen Säure zu ermitteln. Das analoge Verhalten von Basen wird nicht speziell behandelt.

§ 2. Wir denken uns in eine homogene Lösung der zwei Redoxsysteme ox_1/red_1 , ox_2/red_2 und des Alkalisalzes der einwertigen, praktisch vollständig dissoziierten Säure AH zum Zeitpunkt t_0 eine Fermentmolekel eingebracht, welche die Oxydoreduktion Gl. (61) katalysiert. Das von diesem Zeitpunkt an vom Fermentprozess unterhaltene Diffusionsfeld sei für die Säure AH quellenfrei, die Säure wird somit in keinem chemischen, adsorptiven oder dergleichen Prozess verbraucht oder produziert. Wir nehmen nun an, die Fermentreaktion rufe in einer das Ferment konzentrisch umgebenden Flüssigkeitskugel vom Durchmesser a (demgegenüber die Abmessungen der Fermentmolekel zu vernachlässigen seien) innerhalb des Zeitintervalles t_0 bis $t_0 + \Delta t$ einen gewissen Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration hervor, während ausserhalb der Kugel $[H^{\cdot}]$, $[A^{\cdot}]$ und $[AH]$ die Anfangswerte $[H^{\cdot}]_0$, $[A^{\cdot}]_0$ und $[AH]_0$ unverändert beibehalten mögen. Ferner nehmen wir an, dass im Verlauf der Δt Sekunden weder H^{\cdot} noch A^{\cdot} und AH aus der Kugel herausdiffundieren.

Der Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration bewirkt in der Kugel eine Verschiebung des elektrolytischen Gleichgewichtes. Falls, über die Kugel gemittelt, $[H^{\cdot}]$ von $[H^{\cdot}]_0$ auf $u[H^{\cdot}]_0$ zunimmt, sinkt $[A^{\cdot}]$ von $[A^{\cdot}]_0$ auf $[A^{\cdot}]_0 - x$, und $[AH]$ wächst von $[AH]_0$ auf $[AH]_0 + x$. Gemäss: $[H^{\cdot}][A^{\cdot}]/[AH] = K$ schreiben wir:

$$\frac{u[H^{\cdot}]_0([A^{\cdot}]_0 - x)}{[AH]_0 + x} = K$$

und finden durch Auflösen nach x :

$$x = \frac{u[H^{\cdot}]_0[A^{\cdot}]_0 - K[AH]_0}{u[H^{\cdot}]_0 + K}$$

Für u -Werte, die nicht viel grösser als 1 sind (z. B.: $u = 10$), gilt in Anbetracht der Annahme praktisch vollständiger Dissoziation der Säure:

$$K \gg u[H^{\cdot}]_0,$$

so dass mit angenäherter Gültigkeit geschrieben werden darf:

$$\begin{aligned} x &= (u[H^{\cdot}]_0[A^{\cdot}]_0 - K[AH]_0)/K \\ x/[AH]_0 &= (u[H^{\cdot}]_0[A^{\cdot}]_0/[AH]_0 - K)/K = u - 1 \\ [AH]_0 + x &= u[AH]_0 \end{aligned}$$

¹⁾ *Rashevsky, N., Mathematical Biophysics, Chicago 1938.*

Falls somit unter den genannten Bedingungen $[H^{\cdot}]$ in Δt Sekunden auf $u[H^{\cdot}]_0$ anwächst, nimmt $[AH]$ angenähert auf $u[AH]_0$ zu. Infolgedessen wird gegenüber der Umgebung der Flüssigkeitskugel (vom Durchmesser a cm) ein durchschnittlicher $[AH]$ -Gradient der Grössenordnung:

$$[AH]_0(u-1)/a \text{ Mol pro ltr pro cm} = 10^{-3} [AH]_0(u-1)/a \text{ Mol cm}^{-4}$$

erzeugt. (Vgl. zur vorliegenden Überlegung¹⁾, S. 12 u. ff.). Unter dem Einfluss dieses Konzentrationsgradienten möge nach Ablauf der Δt Sekunden das Herausdiffundieren von AH aus der Kugel einsetzen. Gleichzeitig möge der Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration zum Stillstand kommen. Im vorläufigen, am weitesten vereinfachten Modellbild nehmen wir ferner auch an, dass das Herausdiffundieren von AH das elektrolytische Gleichgewicht der Säure in der Kugel nicht verschiebe.

Unter diesen Umständen sinkt die in der Kugel enthaltene AH-Menge in dem Masse, als AH herausdiffundiert. Der Diffusionsstrom durch die gesamte Oberfläche der Kugel hat zu Beginn des Diffusionsvorganges die Grössenordnung:

$$-10^{-3} D_{AH} a^2 [AH]_0 (u-1)/a = -10^{-3} D_{AH} a [AH]_0 (u-1) \text{ Mol sek}^{-1}$$

und sinkt in der Folge proportional zur Abnahme des $[AH]$ -Überschusses, $[AH] - [AH]_0$, der Kugel. Für einen beliebigen späteren Zeitpunkt:

$$t' = t - (t_0 + \Delta t)$$

gilt entsprechend:

$$\begin{aligned} \frac{d[AH]}{dt'} a^3 &\sim -D_{AH} a ([AH] - [AH]_0) \\ \frac{d[AH]}{dt'} &\sim \frac{-D_{AH}}{a^2} ([AH] - [AH]_0) \end{aligned} \quad (62)$$

Die Integration ergibt:

$$[AH] \sim [AH]_0 \left[1 + (u-1) e^{-\frac{D_{AH} t'}{a^2}} \right], \quad (63)$$

wobei wir erinnern, dass $u[AH]_0$ den Wert von $[AH]$ zum Zeitpunkt: $t' = 0$ (oder: $t = t_0 + \Delta t$) des Beginnes der Diffusion bedeutet.

Die Grössenordnung der Diffusionskonstanten einiger wichtigen Metaboliten in Zellplasma beträgt $10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ sek}^{-1}$ [1], S. 43—53]. Für diesen Wert von D_{AH} zeigt die Abklingdauer τ_0 [sek], innerhalb welcher der $[AH]$ -Überschuss der Kugel gemäss Gl. (63) jeweils auf $1/e$ seines Wertes abnimmt, die in der Tab. 1 angegebene grössenordnungsmässige Abhängigkeit vom Kugeldurchmesser a [cm]. In dem in der dritten Horizontalreihe der Tabelle angegebenen Zeitraum von $10 \tau_0$ Sekunden sinkt der $[AH]$ -Überschuss der Kugel auf $1/e^{10}$ ($\sim 5 \times 10^{-5}$) und gleicht sich daher praktisch vollständig aus.

¹⁾ *Rashevsky, N., Mathematical Biophysics, Chicago 1938.*

Tabelle 1.

a	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻¹	1
τ ₀	10 ⁻⁷	10 ⁻⁵	10 ⁻³	10 ⁻¹	10	10 ³	10 ⁵	10 ⁷
10 τ ₀	10 ⁻⁶	10 ⁻⁴	10 ⁻²	1	10 ²	10 ⁴	10 ⁶	10 ⁸

§ 3. Um in Vervollkommnung des Modells die elektrolytische Gleichgewichtsverschiebung zu berücksichtigen, welche in der Kugel durch das Herausdiffundieren der Säuremolekeln hervorgerufen wird, ergänzen wir die rechte Seite der Differentialgleichung (62) um einen Term Q_{AH} (vgl. ¹⁾), der die Ergiebigkeit des Kugelinhaltes an AH in Form einer entsprechenden Funktion der über die Kugel gemittelten Konzentrationsvariablen $[AH]$ und $[A']$ ausdrückt. Q_{AH} hat gleich $d[AH]/dt'$ und $-D_{AH}([AH]-[AH]_0)/a^2$ die Dimension Mol pro ltr pro sek. An Stelle der Gl. (62) tritt somit die Beziehung:

$$\frac{d[AH]}{dt'} \sim \frac{-D_{AH}}{a^2} ([AH]-[AH]_0) + Q_{AH} \quad (64)$$

Die Funktion $Q_{AH}([AH],[A'])$ ist so zu wählen, dass Gl. (64) nachstehende Eigenschaft des nunmehrigen Modells erfasst.

Beim Herausdiffundieren der Säuremolekeln AH werden in der Kugel durch die Ionenreaktion: $A' + H \rightarrow AH$ neue AH-Molekeln nachgeliefert, die gleichfalls herausdiffundieren, was eine abermalige Nachlieferung zur Folge hat usf., bis $[AH]$ unter entsprechender Senkung von $[A']$ und $[H \cdot]$ auf $[AH]_0$ gesunken ist. Wir tragen der Senkung von $[H \cdot]$ vorläufig noch nicht Rechnung und nehmen auch hier an, dass das Verteilungsverhältnis:

$$[H \cdot]_{Kugel} : [H \cdot]_{Umgebung} = u[H \cdot]_0 : [H \cdot]_0 = u : 1, \quad (65)$$

nachdem es einmal erreicht ist, unverändert bleibt. $[A']$ nähert sich dann dem Grenzwert:

$$[AH]_0 K / u [H \cdot]_0 = [AH]_0 ([H \cdot]_0 [A']_0 / [AH]_0) / u [H \cdot]_0 = [A']_0 / u$$

in dem Masse, als $[AH]$ seinem Grenzwert $[AH]_0$ zustrebt, wobei schliesslich das Verteilungsverhältnis resultiert:

$$[A']_{Kugel} : [A']_{Umgebung} = [A']_0 / u : [A']_0 = 1 : u \quad (66)$$

Die Gleichungen (65) und (66) geben zu erkennen, dass entsprechend unserer Annahme eines stationären $[H \cdot]$ -Gefälles die *Donnan*-Verteilung zur Einstellung gelangt:

$$[A']_{Kugel} : [A']_{Umgebung} = [H \cdot]_{Umgebung} : [H \cdot]_{Kugel} = 1 : u \quad (67)$$

Wir wählen $Q_{AH}([AH],[A'])$ daher wie folgt:

$$Q_{AH} = \frac{D_{AH}}{a^2} ([AH]-[AH]_0) \left[1 - \frac{[AH]}{[AH]+[A']-[A']_0/u} \right] \quad (68)$$

¹⁾ Rashevsky, N., *Mathematical Biophysics*, Chicago 1938.

In Anbetracht der Voraussetzung: $[A'] \gg [AH]$ (praktisch vollständige Dissoziation) bringt dieser Ansatz bei Ausschluss sehr kleiner Werte von $u-1$, auf die wir im § 4 zurückkommen, zum Ausdruck, dass Q_{AH} betragmässig solange an $-D_{AH}([AH]-[AH]_0)/a^2$ heranreicht, als $[A']-[A']_0/u$ noch gross gegen $[AH]$ ist, und $[AH]/([AH]+[A']-[A']_0/u)$ darnach gegen 1 vernachlässigt werden kann. Im entsprechenden Zeitabschnitt sinkt $[AH]$ gemäss Gl. (64) nur sehr wenig unter den Ausgangswert $u[AH]_0$, und der Diffusionsstrom der Säuremolekeln durch die Kugeloberfläche behält die Anfangsgeschwindigkeit von $-10^{-3} D_{AH} a [AH]_0 (u-1)$ Mol pro Sekunde praktisch unvermindert bei. Mit der Annäherung an das *Donnan*-Gleichgewicht nimmt $[A']-[A']_0/u$ gegen Null ab, $[AH]/([AH]+[A']-[A']_0/u)$ wird gleich 1, und Q_{AH} verschwindet. Gl. (64) bringt für diesen Endabschnitt ein Abklingen des Diffusionsstromes zur Darstellung, das bis auf eine abnehmende Verzögerung demjenigen nach Gl. (62) gleicht. Die erwähnten Eigenschaften des Modells gehen selbstverständlich auch aus der folgenden Differentialgleichung hervor, welche aus Gl. (64) durch Einführen des Ansatzes (68) für Q_{AH} und einfache Umformung erhalten wird:

$$\frac{d[AH]}{dt} \sim \frac{-D_{AH}}{a^2} \frac{[AH]-[AH]_0}{1 + ([A']-[A']_0/u)/[AH]}$$

Als Beispiel betrachten wir eine Säure mittlerer Stärke, $K = [H^+][A']/[AH] = 10^{-2}$ Mol pro ltr, beim physiologischen p_H 7 und wählen: $u = 10$. Die bei der Einstellung des *Donnan*-Gleichgewichtes aus der Kugel herauszubefördernde Säuremenge beträgt grössenordnungsmässig:

$$10^{-3} a^3 ([A']_0 - [A']_0/10) = 10^{-3} a^3 (1 - 0,1) 10^{-2} [AH]_0 / 10^{-7} \sim 10^{-3} a^3 10^5 [AH]_0 \text{ Mol.}$$

Nachdem sich $[A']$ seinem Grenzwert $[A']_0/10$ bis auf eine Differenz genähert hat, die das 9fache von $[AH]$ beträgt, müssen zur schliesslichen Einstellung des *Donnan*-Gleichgewichtes nur noch ungefähr $10^{-3} a^3 9[AH]_0$ Mol Säure aus der Kugel austreten, somit weniger als 1/10 000 der insgesamt zu befördernden Säuremenge. Q_{AH} ist nach Gl. (68) bis dahin aber erst auf das 0,9fache der pro Liter und Sekunde aus der Kugel herausdiffundierenden Säuremenge gesunken, und die Diffusionsgeschwindigkeit hat daher noch nicht ganz auf das 0,9fache ihres Anfangswertes abgenommen.

Wie das Beispiel zeigt, gelangt innert eines Zeitabschnitts grössenordnungsmässig unverminderter Diffusionsgeschwindigkeit die Einstellung des *Donnan*-Gleichgewichtes (oberhalb etwa: $K = 10^{-5}$) bis auf einen zu vernachlässigenden Rest zum Abschluss. Die Dauer dieses Zeitabschnitts ergibt sich als der Quotient,

$$\tau_{\text{stat. Donnan}} \sim \frac{-10^{-3} a^3 [A']_0 (1 - 1/u)}{-10^{-3} D_{AH} a [AH]_0 (u - 1)} = \frac{a^2}{u D_{AH}} \frac{[A']_0}{[AH]_0} = \frac{a^2}{u D_{AH}} \frac{K}{[H^+]_0} \quad (69)$$

der insgesamt aus der Kugel austretenden Säuremenge und der anfänglichen Diffusionsgeschwindigkeit von AH^1).

Gl. (69) ergibt für: $u = 10$, $D_{AH} = 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ sek}^{-1}$ und $[H^+] = 10^{-7} \text{ Mol ltr}^{-1}$ folgende grössenordnungsmässige Abhängigkeit der Einstelldauer $\tau_{\text{stat. Donnan}}$ [sek] vom Kugeldurchmesser a [cm] und der Dissoziationskonstanten K [Mol ltr $^{-1}$].

Tabelle 2.

K \ a	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}
10^{-5}	10^{-6}	10^{-4}	10^{-2}	1	10^2
10^{-3}	10^{-4}	10^{-2}	1	10^2	10^4
10^{-1}	10^{-2}	1	10^2	10^4	10^6
10	1	10^2	10^4	10^6	10^8

Die Dauer der Einstellung des *Donnan*-Gleichgewichtes

$$[A']_{\text{Kugel}} : [A']_{\text{Umgebung}} = [H^+]_{\text{Umgebung}} : [H^+]_{\text{Kugel}} = 1 : 10 \quad (70)$$

oder

$$\log [A']_{\text{Kugel}} - \log [A']_{\text{Umgebung}} = p_{H, \text{Kugel}} - p_{H, \text{Umgebung}} = -1 \quad (70a)$$

zwischen einer Kugel von beispielsweise 10^{-5} cm Durchmesser und der umgebenden Lösung beträgt darnach grössenordnungsmässig 0,01 Sekunden für: $K = 10^{-5}$ ²⁾, 1 Sekunde für: $K = 10^{-3}$ und 10 000 Sekunden für: $K = 10$ ³⁾. Wir entnehmen daraus den bedeutenden Einfluss, den die Dissoziationskonstante neben dem Kugeldurchmesser a und der Wasserstoffionenkonzentration auf die Einstelldauer des *Donnan*-Gleichgewichtes ausübt.

§ 4. Zur weiteren Angleichung des Modells an die Verhältnisse im realen Diffusionsfeld führen wir jetzt die Vorstellung ein, dass sich die Wasserstoffionenkonzentration in der Kugel mit der Zeit fortgesetzt ändere, und dass hierbei die Säuremolekeln von Anfang an ungehindert herausdiffundieren können. Die zeitliche Änderung von $[H^+]$ sei durch die Funktion: $[H^+] = u(t)[H^+]_0$ gegeben. Ausserhalb der Kugel mögen $[H^+]_0$, $[A']_0$ und $[AH]_0$, wie in den bisherigen

¹⁾ Der Index „stat. *Donnan*“ weist auf die Voraussetzung eines stationären $[H^+]$ -Gefälles hin, als dem wesentlichen Kennzeichen des vorliegenden Modells.

²⁾ Beim physiologischen $p_{H, 7}$ weist $[A']/[AH]$ den Wert: $10^{-5}/10^{-7} = 10^2$ auf, es handelt sich um das Übergangsgebiet zu unvollständiger Dissoziation.

³⁾ Bei $p_{H, 7}$ hat $[A']/[AH]$ den Wert 10^8 , es handelt sich um die stärksten Säuren. *Redlich* (Z. physikal. Ch. [A] **182**, 42 (1938)) hat auf Grund von *Chédin's* (Ann. chim. [11], **8**, 243 (1937)) Untersuchung der Konzentrationsabhängigkeit des *Raman*-Effektes der Salpetersäure die Dissoziationskonstante von HNO_3 zu 24 geschätzt in Übereinstimmung mit liechtelektrischen Absorptionsmessungen von *v. Halban* und *Seiler* (Z. physikal. Ch. [A] **181**, 70 (1937)), die mit Sicherheit auf einen Wert oberhalb 20 hinweisen.

Modellen, unverändert bleiben. Falls die Änderungsgeschwindigkeit $d([\text{H}^+]_{\text{Kugel}}/[\text{H}^+]_{\text{Umgebung}})/dt$ [sek⁻¹] um mehrere Grössenordnungen kleiner ist als die reziproke Einstelldauer (Einstellgeschwindigkeit oder besser Einstellfrequenz) [sek⁻¹] des *Donnan*-Gleichgewichtes, durchlaufen im vorliegenden Modell die Säureanionen A' eine stetige Folge von Verteilungszuständen, die angenähert *Donnan*-Verteilungen sind (s. § 1).

Wenn $u(t)$, ausgehend zur Zeit: $t = 0$ vom Wert: $u = 1$, fortgesetzt zunimmt, durchläuft der Ausdruck $[A'] - [A']_0/u$ in Gl. (68) zunächst beliebig kleine Werte. Solange diese gegen $[\text{AH}]$ zu vernachlässigen sind, bleibt die Ergiebigkeit Q_{AH} verschwindend klein; in diesem anfänglichen Zeitabschnitt verhält sich das Modell somit ähnlich wie jenes, das unter Vernachlässigung der durch den Diffusionsvorgang bedingten elektrolytischen Gleichgewichtsverschiebung im § 2 erörtert worden ist. Insbesondere würde sich bei Stillstand des $[\text{H}^+]$ -Anstiegs der jeweilige $[\text{AH}]$ -Ueberschuss der Kugel in $10 \tau_0$ Sekunden (s. Tab. 1) praktisch vollständig ausgleichen. Sobald $u(t)$ soweit zugenommen hat, dass $[A'] - [A']_0/u$ mit $[\text{AH}]$ vergleichbar wird, spricht Q_{AH} , zur ungefähren Zeit $t_{Q_{\text{AH}}}$, an und erreicht die Grössenordnung der pro Liter und Sekunde aus der Kugel herausdiffundierenden Säuremenge (vgl. § 3).

Zur Schätzung der (im folgenden nicht mehr benötigten) Dauer $t_{Q_{\text{AH}}}$ des anfänglichen Zeitabschnitts nehmen wir der Einfachheit halber eine lineare zeitliche Zunahme von $[\text{H}^+]$ an:

$$[\text{H}^+] = u(t)[\text{H}^+]_0 = (1 + \beta t)[\text{H}^+]_0 \quad (71)$$

Im Laufe des Anstiegs von $u(t)$ wird $[A'] - [A']_0/u$, wie man sich leicht überzeugt, bei:

$$u(t_{Q_{\text{AH}}}) = \frac{[A']_0}{[A'] - [\text{AH}]} = \frac{[A']_0}{[A']} \left(1 + \frac{[\text{AH}]}{[A']} + \frac{[\text{AH}]^2}{[A']^2} + \dots \right) \quad (72)$$

mit $[\text{AH}]$ vergleichbar. Da für: $u(t) < u(t_{Q_{\text{AH}}})$ der Quotient $[A']_0/[A']$ nahezu 1 beträgt, indem $[A']$ vor dem Ansprechen von Q_{AH} nur sehr wenig unter $[A']_0$ sinkt, und da ferner $[\text{AH}]^2/[A']^2$ sowie die höheren Reihenglieder in Anbetracht der Annahme praktisch vollständiger Dissoziation zu vernachlässigen sind, folgt:

$$u(t_{Q_{\text{AH}}}) \sim 1 + [\text{AH}]/[A'] \quad (72a)$$

Unter Hinweis auf Gl. (71) setzen wir:

$$u(t_{Q_{\text{AH}}}) = 1 + \beta t_{Q_{\text{AH}}} \sim 1 + [\text{AH}]/[A']$$

und finden:

$$t_{Q_{\text{AH}}} \sim [\text{AH}]/[A'] \beta \quad (73)$$

Für nicht zu grosse Änderungen von $[\text{H}^+]$, wie sie hier vorausgesetzt werden können, gilt gemäss Gl. (71) angenähert:

$$\beta = \frac{d[\text{H}^+]/[\text{H}^+]_0}{dt} \sim \frac{d[\text{H}^+]/[\text{H}^+]}{dt} = d \ln [\text{H}^+]/dt = -2,30 d p_{\text{H}}/dt \quad (74)$$

Daher ergibt sich:

$$t_{Q_{AH}} \sim \frac{-1}{2,30 \, d \, p_H / dt} \frac{[AH]}{[A']} = \frac{-1}{2,30 \, d \, p_H / dt} \frac{[H^-]}{K} \quad (74)$$

Wir stellen uns die zeitliche Zunahme der p_H -Differenz zwischen Kugel und Umgebung nun so vor, als ob sie stufenweise erfolgen würde, und zwar in Sprüngen von einer p_H -Einheit, die im Zeitabstand $\tau_{d(p_H, \text{Umgebung} - p_H, \text{Kugel}) = 1}$ aufeinanderfolgen. Wie vorstehend gezeigt wurde, lässt sich die Einstelldauer des der einzelnen Stufe entsprechenden *Donnan*-Gleichgewichtes in drei Abschnitte zerlegen. Im anfänglichen und im Endabschnitt gleicht sich das $[AH]$ -Gefälle ungefähr nach Gl. (62) aus, was jeweils etwa $10 \tau_0$ Sekunden erfordert (s. §§ 2 und 3). Im mittleren Zeitabschnitt wird die Dauer dieses Konzentrationsausgleichs infolge der mit ihm verbundenen elektrolitischen Gleichgewichtsverschiebung durch $\tau_{\text{stat. Donnan}}$ bestimmt (s. § 3).

Ein Vergleich der Tab. 1 und 2 zeigt, dass beim physiologischen p_H 7 für: $K = 10^{-5}$ (Übergangsgebiet zu unvollständiger Dissoziation) $\tau_{\text{stat. Donnan}}$ mit $10 \tau_0$ übereinstimmt. Für: $K = 10^{-4}$ beträgt $10 \tau_0$ ein Zehntel, und für: $K = 10^{-3}$ nur noch ein Hundertstel von $\tau_{\text{stat. Donnan}}$. Bei praktisch vollständiger Dissoziation ist die Einstelldauer des *Donnan*-Gleichgewichtes bis hinab zu etwa p_H 5 auf jeder Stufe von der gleichen Grössenordnung wie $\tau_{\text{stat. Donnan}}$. Im Hinblick auf die Wahl einer Stufenhöhe von einer p_H -Einheit ist die Tab. 2 unter der Annahme: $u = 10$ berechnet worden. Die in der Tabelle angegebenen $\tau_{\text{stat. Donnan}}$ -Werte bringen also den Einfluss von a und K auf die Einstelldauer des *Donnan*-Gleichgewichtes zum Ausdruck, welches einer Zunahme der Differenz $p_H, \text{Umgebung} - p_H, \text{Kugel}$ von Null auf 1 entspricht. Die gleichen Einstelldauern ($\tau_{\text{stat. Donnan}}$ -Werte) sind offensichtlich auch dann zu erwarten, wenn die Differenz $p_H, \text{Umgebung} - p_H, \text{Kugel}$ ausgehend von einem von Null verschiedenen Wert um 1 zunimmt, was dem Übergang eines bereits bestehenden in ein neues *Donnan*-Gleichgewicht entspricht, das sich vom erstern durch einen zehnfach erhöhten Wert von $[H^-]_{\text{Kugel}}/[H^-]_{\text{Umgebung}}$ unterscheidet.

Damit im vorliegenden Modell die Einstellung des *Donnan*-Gleichgewichtes mit der zeitlichen Zunahme von $p_H, \text{Umgebung} - p_H, \text{Kugel}$ Schritt halten kann, muss der Zeitabstand zweier aufeinanderfolgender Stufenübergänge den Wert von $\tau_{\text{stat. Donnan}}$ um einige Grössenordnungen überschreiten, d. h. es muss gelten:

$$\tau_{d(p_H, \text{Umgebung} - p_H, \text{Kugel}) = 1} > 100 \tau_{\text{stat. Donnan}} \text{ bis } 1000 \tau_{\text{stat. Donnan}}$$

Nach Tab. 2 hängt diese untere Grenze von $\tau_{d(p_H, \text{Umgebung} - p_H, \text{Kugel}) = 1}$ [sek] für: $D_{AH} = 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ sek}^{-1}$ und: $[H^-] = 10^{-7} \text{ Mol ltr}^{-1}$ folgender-

massen vom Kugeldurchmesser a [cm] und der Dissoziationskonstanten K [Mol ltr⁻¹] ab.

Tabelle 3.

$\frac{a}{K}$	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}
10^{-5}	10^{-4} bis 10^{-3}	10^{-2} bis 10^{-1}	1 bis 10	10^2 bis 10^3	10^4 bis 10^5
10^{-3}	10^{-2} „ 10^{-1}	1 „ 10	10^2 „ 10^3	10^4 „ 10^5	10^8 „ 10^7
10^{-1}	1 „ 10	10^2 „ 10^3	10^4 „ 10^5	10^6 „ 10^7	10^8 „ 10^9
10	10^2 „ 10^3	10^4 „ 10^5	10^6 „ 10^7	10^8 „ 10^9	10^{10} „ 10^{11}

In die Tabelle ist eine Treppenlinie eingetragen, welche die zellphysiologisch besonders interessierenden Änderungen des p_H -Gefälles von mehr als etwa einer Einheit pro 100 bis 1000 Sekunden (= mehr als Verzehnfachung von $[H^+]_{Kugel}/[H^+]_{Umgebung}$ in Minuten bis Viertelstunden) von den langsameren Änderungen trennt. Für die oberhalb der Treppenlinie gelegenen Wertepaare von a und K folgt die Einstellung des *Donnan*-Gleichgewichtes zeitlichen Änderungen des p_H -Gefälles von einer Einheit pro 100 bis 1000 Sekunden praktisch verzögerungsfrei. In diesem Bereich scheinen die Voraussetzungen gegeben zu den im Abschnitt D der III. Mitt., S. 1279—83, erwähnten biologischen Prozessen, wie der aktiven Diffusion, endergonen Synthesen u. a. m. Die unterhalb der Treppenlinie gelegenen Wertepaare von a und K kennzeichnen jenes Gebiet, in welchem die Einstellung des *Donnan*-Gleichgewichtes mit einer zeitlichen Änderung des p_H -Gefälles um eine Einheit pro 100 bis 1000 Sekunden nicht mehr Schritt zu halten vermag. In extremen Fällen, z. B. für: $K = 10$, $a > 10^{-4}$ cm, sind hierbei nicht einmal Andeutungen einer inhomogenen Verteilung der Säureanionen (Basenkationen) zu erwarten. Am Ende weisen wir anhand der Gl. (69) auf den physiologisch wahrscheinlich bedeutsamen Einfluss hin, den die (durchschnittliche) Wasserstoffionenkonzentration auf die Lage der Grenzlinie der beiden Wertebereiche von a und K ausübt.

Physikalisch-chemisches Institut
der Universität Zürich.