

Nobel Museum Occasional Papers nr 8
Stockholm 2009

Arvstvisten

Om hur DNA-molekylen blev accepterad
som bärare av genetisk information i Sverige
och om ett uteblivet Nobelpris.

Gustav Bohlin

NOBEL MUSEUM OCCASIONAL PAPERS

ISSN 1652-9855

Redaktör: Paul Sjöblom

Nobel Museum

Box 2245

SE-103 16 Stockholm

Sweden

paul.sjoblom@nobel.se

+46 (0)8 53 48 18 00

Bohlin, Gustav: *Arvstvisten. Om hur DNA-molekylen blev accepterad som bärare av genetisk information i Sverige och om ett uteblivet Nobelpris* (Stockholm 2009)

ISBN: 978-91-978420-2-0

Sammanfattning

Att DNA är bärare av de ärftliga anlagen visades första gången 1944 i en studie ledd av Oswald T. Avery. Generna ansågs på denna tid bäras av proteiner och det tog tid innan resultaten accepterades. Övergången till ett erkännande av DNA som bärare av genetisk information kan liknas vid ett paradigmskifte, som skedde ungefär tio år senare.

Föreliggande arbete baseras i huvudsak på intervjuer med svenska forskare som var aktiva inom nukleinsyreforskning från 1950 och framåt. Syftet med studien var att komplettera och fördjupa bilderna som existerar av skeendena och tidsperspektiven kring paradigmskiftet, med särskilt fokus på hur det tog sig uttryck i Sverige. Därtill diskuteras, utifrån olika perspektiv, tänkbara förklaringar till att Avery aldrig belönades med Nobelpriset för sin upptäckt. Resultaten tyder på att debatten om vilken molekyl som bär arvsanlagen framförallt ägde rum i USA. Den var inte lika framträdande i Sverige och skiftet skedde troligen något senare här. En viktig förklaring står sannolikt att finna i organisationen kring den nationella nukleinsyreforskningen. Förklaringar till Averys uteblivna Nobelpris diskuteras i form av enskilda aktörer, organisationsfaktorer och mer övergripande strukturer.

Abstract

The first evidence of DNA as the carrier of genetic information was published in 1944 in a study led by Oswald T. Avery. This task had previously been attributed to proteins and the results were not immediately accepted. The transition to an acceptance of DNA as the carrier of genetic information has been likened to a paradigm shift which occurred about ten years later.

This project is mainly based on interviews with Swedish scientists who were active in nucleic acid research from 1950 and onwards. The aim of the present study was to deepen and discuss the available knowledge concerning time and events of the paradigm shift in Sweden. Moreover, possible reasons for Avery not being awarded the Nobel Prize are discussed from different aspects. The results indicate that the debate on which molecule carries the genes mainly took place in USA. It was not as prominent in Sweden and the acceptance probably happened somewhat later there. That is likely to be explained by the organisation of the national nucleic acid research. Explanations as to why Avery was not awarded a Nobel Prize are discussed in the form of individuals, organisational factors as well as in overall structures.

Innehållsförteckning

Förkortningar	5
1. Bakgrund.	6
1.1. <i>Huvuddragen i genetikens och DNA:s tidiga historia</i>	6
1.2. <i>Oswald T. Avery</i>	8
1.3. <i>Tidig nukleinsyreforskning vid Karolinska Institutet</i>	9
1.4. <i>Paradigmskifte</i>	10
1.5. <i>Peter Reichards artikel i Journal of Biological Chemistry</i>	12
2. Syfte och frågeställningar	14
3. Beskrivning valda metoder.	15
3.1. <i>Intervjuer</i>	15
3.2. <i>Andra källor</i>	16
3.3. <i>Resultatbearbetning</i>	16
4. Resultat.	18
4.1. <i>Förstudie</i>	18
4.2. <i>Intervjuer</i>	21
4.2.1. <i>Om tidig nukleinsyreforskning på KI</i>	22
4.2.2. <i>Om synen på Averys resultat på ett tidigt stadium</i>	24
4.2.3. <i>Om skiftet i synen på DNA som bärare av generna</i>	25
4.2.4. <i>Om Avery och Nobelpriset</i>	30
5. Diskussion	37
5.1. <i>Delstudie 1</i>	37
5.2. <i>Delstudie 2</i>	38
5.2.1. <i>Aktörsförklaringar</i>	39
5.2.2. <i>Organisationsförklaringar</i>	40
5.2.3. <i>Strukturförklaringar</i>	42
5.3. <i>Studiens uppbyggnad och reliabilitet</i>	44
5.4. <i>Förslag på vidare forskning</i>	45
Referenser	47
Appendix – Frågemanus till intervjuer	50

Förkortningar och förklaringar

<i>A</i>	Adenin
<i>C</i>	Cytosin
<i>DNA</i>	Deoxyribonukleinsyra
<i>G</i>	Guanin
<i>KI</i>	Karolinska Institutet
<i>KVA</i>	Kungliga Vetenskapsakademien
<i>RF</i>	Rockefeller Foundation
<i>RNA</i>	Ribonukleinsyra
<i>T</i>	Tymin
<i>TMV</i>	Tobacco Mosaic Virus

Aminosyra – Molekyler som utgör byggstenar till proteiner.

Bakteriofag – Virustyp som enbart infekterar bakterier.

DNA – Deoxyribonukleinsyra. Dubbelsträngad kedja av nukleotider som utgör den genetiska koden.

DNase – Deoxyribonukleas. Enzym vars uppgift är att bryta ned DNA.

Gen – En sekvens av DNA som utgör koden för en viss egenskap. Används som mall för bildande av RNA vid aktivering. RNA utgör sedan en mall för sammanlänkning av aminosyror till proteiner.

Kromosomer – Består av DNA tätt packat runt proteiner. Människan har 46 kromosomer i varje cell.

Nukleinsyra – Syftar vanligtvis på DNA eller RNA. Stora molekyler i form av en lång kedja ihoplänkade nukleotider.

Nukleoproteiner – Proteiner som på något sätt är bundna till DNA eller RNA.

Nukleotid – Molekyl som utgör byggstenar till DNA och RNA. Består av en kvävebas, ett socker och en fosfatgrupp.

Proteas – Enzym vars uppgift är att bryta ned proteiner.

Proteiner – Uppbyggda av en sammanlänkad kedja av aminosyror. Utför en mängd uppgifter i cellerna.

RNA – Ribonukleinsyra. Enkelsträngad kedja av nukleotider som främst används som mellansteg vid produktion av proteiner utifrån DNA som mall.

Transformation – Upptag av främmande genetiskt material (DNA) i en cell. Används främst om bakterier.

1. Bakgrund

1.1. Huvuddragen i genetikens och DNA:s tidiga historia

Genetik som vetenskap sträcker sig tillbaka åtminstone till mitten av 1800-talet och studier utförda av Gregor Mendel. Han kunde 1865 visa hur egenskaper nedärvdes från en generation till en annan och att vissa av dessa var dominanta och andra recessiva. Det var bakgrunden till de av honom uppställda Mendels lagar. Ur den på detta följande så kallade klassiska genetik, som fokuserade på nedärvda drag/egenskaper mellan organismer, lanserades begreppen genetik, gen, fenotyp och genotyp under 1900-talets första årtionde.^[1]

Det första Nobelpriset inom ämnet genetik gick 1933 till Thomas Hunt Morgan. Han hade år 1911 visat att de ärftliga anlagen var lokaliserade till kromosomer genom sina studier på bananflugan *Drosophila melanogaster*. Att gener vid den tiden behandlades som något mystiskt belystes av Morgan i dennes Nobelföreläsning 1933:

What is the nature of the elements of heredity that Mendel postulated as purely theoretical units? What are genes? Now that we locate them in the chromosomes are we justified in regarding them as material units; as chemical bodies of a higher order than molecules? Frankly, these are questions with which the working geneticist has not much concern himself, except now and then to speculate as to the nature of the postulated elements. There is no consensus of opinion amongst geneticists as to what the genes are, whether they are real or purely fictitious.^[2]

Hermann Joseph Muller fortsatte på Morgans arbeten och lyckades 1922 inducera mutationer i *D. melanogaster* genom att utsätta flugorna för röntgenstrålning. Han belönades 1946 med Nobelpriset i fysiologi eller medicin för denna upptäckt.

Under samma tid som Mendels studier upptäcktes DNA, då kallat nuklein, av den schweiziska kemisten Friedrich Miescher år 1869. Miescher spekulerade tidigt i att nuklein kunde vara associerat med ärftliga egenskaper, men övergav senare dessa idéer.^[3] De fem nukleotidernas struktur kunde under 1900-talets första årtionden beskrivas med pionjärarbeten av bland andra Albrecht Kossel, Emil Fischer och Phoebus Levene. DNA ansågs tidigt vara en tetranukleotid. Med detta menades en liten molekyl bestående av en vardera av de fyra deoxynukleotiderna: Guanin (G), Adenin (A), Cytosin (C) samt Tymin (T). Under 1920-talet kom de första rapporterna om att DNA var en så kallad makromolekyl, med pionjärarbeten av bland andra Einar Hammarsten vid Karolinska

Institutet (KI).^[4] Tetranukleotidteorin anpassades då till att DNA förmodades ha en repetitiv struktur innehållande lika stor andel av de fyra baserna.

Frederick Griffith publicerade 1928 resultaten från sina experiment på bakterien *Streptococcus pneumoniae* (då kallad *pneumococcus*), där han kunde visa att möss avled då de injicerades med ett extrakt bestående av dels levande avirulenta bakterier, dels döda virulenta bakterier. Detta tydde på att de levande bakterierna på något sätt förvärvade virulenta egenskaper från de döda.^[5] Företeelsen kom att kallas ”the transforming principle”. Griffiths experiment följdes upp av Oswald T. Avery, Maclyn McCarty och Colin MacLeod vid Rockefellerinstitutet i New York. De publicerade 1944 en rapport till följd av femton års studier där de visade att det var DNA som gav upphov till transformationen och var bärare av de virulenta egenskaperna.^[6]

Vid denna tid betraktades proteiner som de enda molekyler som tänkbart kunde bära den genetiska informationen och det dröjde innan DNA:s tillskrivna genetiska egenskaper accepterades i vetenskapssamhället. Mer bevis för Averys antaganden kom gradvis både från hans egen grupp och från andra håll. 1946 kunde McCarty och Avery visa att den transformerande effekten uteblev vid behandling med deoxyribonukleas.

^[7] I Paris kunde André Boivin upprepa Averys resultat i bakterien *Escherichia coli* 1947.^[8] Erwin Chargaff publicerade 1950 ett arbete i vilket han dels kunde visa att proportionerna $A/T = G/C = 1$, och dels att mängden A/T respektive G/C skiljde sig åt i olika organismer. Detta ledde till ett ifrågasättande av den brett accepterade tetranukleotidteorin.^[9] Rollin Hotchkiss som också befann sig på Rockefellerinstitutet visade att penicillinresistens kunde överföras mellan bakterier med hjälp av isolerat DNA 1951.^[10] En av de viktigare studierna publicerades 1952 av Alfred Hershey och Martha Chase. De visade att det nästan uteslutande var DNA som trädde in i bakterier vid infektion av bakteriofagen T2.^[11] Deras studie utgjorde för många en brytpunkt för acceptandet av DNA:s genetiska egenskaper. 1953 kom sedan Watson och Cricks välkända modell för DNA-spiralens struktur.^[12] Detta styrkte tesen om DNA som bärare av den genetiska informationen då det ledde till en förklaringsmodell för hur DNA kunde replikeras och överföra information till dotterceller.

I Nobelprissammanhang kan DNA:s betydelse sägas vara väl etablerad från och med 1958. Åren 1958, 1959, 1962, 1965 och 1968 belönades upptäckter som byggde på molekylärbiologiska studier av DNA, och därefter har många fler Nobelpris baserats på upptäckter inom detta område.

1.2. Oswald T. Avery

Oswald T. Avery (1877–1955) arbetade på Rockefellerinstitutet i New York under åren 1913–1948. Merparten av sin karriär studerade han bakterien *S. pneumoniae* och lyckades under 1920-talet påvisa att dess antigenspecificitet berodde på en polysackaridkappa och inte på ett ytprotein som tidigare antagits. Denna upptäckt betydde ett stort steg för immunologisk forskning och Avery nominerades för denna upptäckt till Nobelpriset i fysiologi eller medicin så gott som årligen mellan 1932 och 1951.^[13] Han tilldelades *the Lasker Award* för denna upptäckt 1946. Det var under studier på samma bakterie som Avery och hans kollegor kunde påvisa att DNA är bärare av de ärftliga anlagen. Experimenten var i princip upplagda enligt följande: Efter att ha gjort grundliga reningsprocesser av den aktiva substansen tillsattes enzymer som var kända för att bryta ned proteiner, RNA och polysackarider. Genom att sedan tillsätta etanol under omrörning skedde en fällning av den rena aktiva substansen, DNA. Slutprodukten visade på så hög biologisk aktivitet att bakterier kunde transformeras vid en spädning av 1:100 000 000. De transformerade bakterierna behöll sina nya egenskaper över generationer, utan tillsats av mer lösning, vilket visade att egenskaperna var ärftliga. Från och med 1946 baserades Nobelprismomineringar även på dessa upptäckter.^[13] Upptäckten att DNA är den faktor som bär på bakteriernas ärftliga anlag lyfts idag ofta fram som en av de viktigaste under 1900-talet inom det forskningsområde som exploderade därefter.

Avery dog 1955 och var därmed inte längre möjlig att tilldelas ett Nobelpris. Nobelstiftelsen har gett ut en publikation i tre upplagor (1950, 1962, 1972) där bland annat kommittéernas arbete beskrivs. Göran Liljestrand (sekreterare i den medicinska Nobelkommittén 1918–1960) har i dessa skrivit om priset i fysiologi eller medicin relativt frispråkigt med hänseende till den 50-åriga sekretessen som omger de prisutdelande institutionernas arbete. I den första upplagan från 1950 omnämns inte Avery och hans arbete. I den andra upplagan från 1962 skriver Liljestrand:

O.T. Avery, McCarty and MacLeod could then (1944) prove that the substance responsible for the transformation was DNA. Since the new characters of the bacteria were also transmitted to the following generations these studies showed that DNA in fact is bearer of genetic information. These results were obviously of fundamental importance, but the Nobel Committee found it desirable to wait until more became known about the mechanism involved in the transformation. Such new knowledge has been obtained by the work of Severo Ochoa and Arthur Kornberg.^[14]

Ochoa/Kornbergs arbete, som Liljestrand ovan hänvisar till, utfördes 1955/1956. I den tredje upplagan från 1972 har textstyckena om Avery skrivits om. Här skriver Liljestrand att upptäckten var generellt accepterad 1952. Liljestrand beklagar också att Avery aldrig hann tilldelas priset:

One of the most important discoveries in modern biology was made in 1944 by O.T. Avery, who presented evidence that the hereditary characters are carried by deoxyribonucleic acid, or DNA... ...The discovery, because of its far-reaching implications, aroused much interest, and Avery was proposed for a Nobel Prize. But doubts were also expressed, and the Nobel Committee found it desirable to postpone an award. Actually, Avery's finding was not accepted in all quarters until A.D. Hershey and M. Chase, in 1952, demonstrated that bacteriophage-DNA carries the viral genetic information from parent to progeny... ...Thus, Avery's discovery in 1944 of DNA as carrier of heredity represents one of the most important achievements in genetics, and it is to be regretted that he did not receive the Nobel prize. By the time dissident voices were silenced, he had passed away.^[15]

1.3. Tidig nukleinsyreforskning vid Karolinska Institutet

En av pionjärerna inom nukleinsyreforskning var Einar Hammarsten vid KI. Han disputerade 1924 med en för tiden skonsam preparationsmetod av DNA från thymus. Hammarsten gjorde sedan stora insatser med att bestämma kemiska och fysikaliska egenskaper för denna DNA-preparation. Han fick 1928 en professur i Kemi och Farmaci. Kring Hammarsten utvecklades flera arbetsgrupper på nukleinsyreområdet. En av Hammarstens studenter var Torbjörn Caspersson, som gjorde sig känd särskilt för sina mikroskopiska studier av nukleinsyror där han utvecklat metoder som till stor del byggde på nukleinsyroras egenskap att absorbera ultraviolett ljus. 1937–1939 arbetade Caspersson tillsammans med Jack Schultz från T.H. Morgans laboratorium. 1939 postulerade de två att närvaro av polynukleotider är en primär förutsättning för alla biologiska systems självreproduktionsprocesser, från virus upp till de högsta organismerna. Caspersson var även den första som kunde identifiera RNA i alla celltyper. 1940 fastställdes av Caspersson ett samband mellan RNA och proteinsyntes, och 1944 beslutades att ett Medicinskt Nobelinstitut skulle uppföras på KI:s område. En speciell avdelning för cellforskning och genetik, med en personlig professur till Caspersson instiftades.^[16] En av Casperssons senare stora upptäckter var en teknik för kromosominfärgning, som han arbetade fram tillsammans med

Lore Zech. Ur avdelningen för cellforskning och genetik växte under 1950-talet en tumörbiologisk arbetsgrupp fram under ledning av Casperssons student Georg Klein. Att både Hammarsten och Caspersson, i likhet med de flesta på den tiden, på ett tidigt stadium trodde att proteiner var bärare av den genetiska informationen framgår av en gemensamt författad artikel från 1935:

If one assumes that the genes consist of known substances, there are only the proteins to be considered, because they are the only known substances which are specific for the individual.^[17]

1.4. Paradigmskifte

Thomas Kuhn har i sin bok *The Structure of Scientific Revolutions* argumenterat för att vetenskap inte fungerar som ett kumulativt adderande av kunskap, utan att vetenskap genomgår en stegvis utveckling, där en ny fas måste föregås av en vetenskapsteoretisk revolution. Mellan dessa revolutioner infinner sig en fas som Kuhn kallar normalvetenskap, där forskning verkar inom en viss konceptuell världsbild och syftar till att bekräfta rådande teorier och sammanföra teori och observation. Iakttagelser som ifrågasätter den rådande världsbilden tenderar därför att ignoreras. En sådan fas av normalvetenskap kallas av Kuhn för ett paradigm, och de revolutioner som bryter ett paradigm kallas paradigmskifte. Ett nytt paradigm kan aldrig bygga på ett gammalt utan ersätter det till fullo. Inför ett paradigmskifte uppstår en vetenskaplig kris, ofta på grund av upptäckter som ej kan förklaras med hjälp av det rådande paradigmet, så kallade anomalier.^[18]

Övergången till acceptandet av DNA, istället för proteiner, som bärare av den genetiska informationen har på flera håll betraktats som ett paradigmskifte.^{[19][20]} Averys studie kan i det perspektivet ses som en av de första anomalier som ifrågasatte det rådande proteinparadigmet. Bakgrunden till tron på proteiner som bärare av genetisk information har flera anledningar. Det var känt att kromosomerna bestod av åtminstone både DNA och protein. DNA bestod av enbart fyra baser, som troddes ha en repetitiv struktur. Proteiner var dock uppbyggda av tjugo olika aminosyror och var kända för att uppvisa en stor diversitet. Det var även känt att proteiner utförde en mängd viktiga uppgifter i cellerna. Rådande auktoriteter inom genetik- och nukleinsyreområdet såsom Morgan och Levene var därmed, föga överraskande, skeptiska till Averys upptäckter.^[21]

Två exempel på observationer som troligen hjälpt till att upprätthålla proteinparadigmet är först och främst den så kallade Feulgen-färgningen, som 1924

tydligt kunde visa DNA under cellens mitosfaser. Det dröjde dock ca tio år till innan DNA kunde detekteras vid cellens meios. Eftersom proteiner tidigt kunde detekteras i cellcykelns alla faser föranledde detta många att bortse från DNA som en i sammanhanget intressant molekyl.^[22] Det andra exemplet är *Tobacco Mosaic Virus* (TMV), som blev en modell för utseendet av en gen eftersom det ägde en känd förmåga att replikera sig själv inuti celler. Wendell Stanley lyckades kristallisera detta virus 1935 och gjorde då en del felaktiga antaganden vid analysen av dess struktur och karakteriserade viruset som ett protein. Året därefter framkom att TMV även innehöll 6 % RNA, vilket ledde till en teori om ett nukleoprotein som bärare av den genetiska informationen. Stanley fick Nobelpriset i Kemi för sina studier 1946. Historierna kring hur Stanleys resultat behandlades i Nobelkommittéerna för både Kemipriset och priset i fysiologi eller medicin finns beskrivet i en nyligen utgiven artikel.^[23]

Fler anledningar till varför Averys studie 1944 inte fick ett större genomslag har diskuterats utifrån olika perspektiv. Gunther Stent argumenterade 1972 för att upptäckten var prematur och att tidsandan inte var redo för de nya idéerna.^[24] Att Avery själv, på grund av sin försiktiga personlighet, skulle ha varit en dålig säljare av sina idéer har också föreslagits.^[25] Det har även lyfts fram att Averys studie 1944 inte blev känd förrän senare på grund av att den publicerades i en tidskrift som inte lästes av berörda forskningsfält. Mot detta talar studier där citeringsgraden av artikeln har mätts och uppskattats till en jämn hög siffra varje år mellan 1944 och 1954 i både mikrobiologiska, biokemiska och genetiska tidskrifter.^[22] En person som var öppet kritisk mot tolkningen av resultatet var Alfred E. Mirsky, även han aktiv på Rockefellerinstitutet och kollega till Avery. Han bedrev vad som kommit att liknas vid en kampanj mot påståendet att den genetiska informationen bars av DNA. Mirsky var övertygad om att den iakttagna effekten berodde på proteiner som medföljde provet och ej kunnat renas bort.^{[26][27]} Mirskys inflytande på särskilt den amerikanska scenen belyses även i ett samtal mellan Alfred Hershey, som var en av dem som visade DNA:s genetiska karaktär i bakteriofager 1952, och den polske forskaren Waclaw Szybalski. Då Szybalski frågade Hershey varför han inte trodde på Averys resultat från början svarade Hershey att Mirsky hade övertygat hela USA om att Avery inte kunde se skillnad på DNA och nukleoproteiner.^[28]

1.5. Peter Reichards artikel i *Journal of Biological Chemistry*

Den viktigaste bakgrundsartikeln till detta projekt är skriven av Peter Reichard 2002. Han ger i sin artikel *Oswald T. Avery and the Nobel Prize in Medicine*^[29] flera tänkbara förklaringar till varför Avery inte tilldelades Nobelpriset för sina upptäckter. Först beskrivs organisationen kring Nobelarbetet på Karolinska Institutet (KI) vid mitten av 1900-talet. Nobelförsamlingen bestod vid den tiden av ungefär 25 professorer som alla representerade en egen specialitet. Nobelkommittén hade tre ordinarie medlemmar och adjungerade vart år ytterligare professorer till sitt arbete. Endast ett fåtal av professorerna i Nobelförsamlingen var aktiva forskare vilket begränsade möjligheterna att ta in kvalificerade kommittémedlemmar, skriver Reichard. Vidare beskriver han hur nukleinsyreforskningen på KI såg ut vid denna tid. Det var framförallt professorerna Einar Hammarsten och Torbjörn Caspersson som arbetade med nukleinsyror och båda dessa trodde att det var proteiner som var bärare av den genetiska informationen. Hammarsten var mycket aktiv i Nobelkommitténs arbete under åren 1946–1955 och hade där ett stort inflytande. Reichard skriver att Hammarsten säkert hade kunnat få genom ett pris till Avery om han hade föresatt sig det. Caspersson, som själv var en kandidat till Nobelpriset de aktuella åren, beskrivs som framförallt intresserad av att utveckla mätinstrument och teknik. Men han gjorde flera viktiga upptäckter och var, enligt Reichard, mycket nära att själv förstå att DNA var bärare av den genetiska informationen i slutet av 1930-talet. Istället för att ta detta steg satte han upp en modell för genetisk reproduktion i vilken DNA tilldelades rollen som en stödstruktur på vilken proteinerna kunde reproduceras.

Reichard var Hammarstens student från 1945, och skriver att Averys resultat inte ledde till nämnbara diskussioner i laboratoriet. Hammarsten kommenterade ofta och gärna kommitténs arbete men nämnde aldrig Avery i de sammanhangen. Som förklaring till varför inte Hammarsten accepterade Averys resultat nämner Reichard först och främst Hammarstens egna erfarenheter av svårigheterna i att isolera rent DNA. Men Reichard skriver även att Casperssons modell för den metabola relationen mellan proteiner och nukleinsyror hade stort inflytande på Hammarsten.

Angående när det blev generellt accepterat i vetenskapssamhället att DNA var bärare av den genetiska informationen nämner Reichard Hersheys och Chases studie på bakteriofager 1952 samt Cricks och Watsons modell för DNA-strukturen 1953. Därmed drar Reichard slutsatsen att Avery inte hade kunnat behandlas som en seriös kandidat till Nobelpriset före dessa år.

Reichard beskriver också hur Avery behandlats i Nobelkommittén på KI. Det gjordes tre utredningar av Avery i Nobelkommittén baserade på hans upptäckter om DNA. 1946 bedömde Einar Hammarsten, i likhet med Mirskys kritik, att Averys prov var kontaminerat med proteiner och att det var dessa som stod för transformationen. 1952 gjordes en ny utredning av Berndt Malmgren, professor i bakteriologi. Han bedömde Averys resultattolkning som trolig, men menade att det inte var helt bevisat och att ett pris därför inte var aktuellt. 1954 gjordes den tredje utredningen, återigen av Hammarsten. Nu accepterade han resultaten, men, då mekanismerna bakom transformationen inte var kända, ville han vänta med ett eventuellt pris.

I Reichards artikel kan alltså flera förklaringsmodeller till varför Avery inte tilldelades priset utläsas. De flesta av dessa utgår ifrån kommitténs organisation med förklaringar som att själva sammansättningen i kommittén påverkade utgången, att kommittén arbetar långsamt och att tiden var för knapp samt att konkurrensen var för stark de aktuella åren. Reichard antyder också att Avery själv, på grund av sin försiktiga personlighet kan ha bidragit till att hans resultat inte fick större genomslag.

Med undantag för hur frågan berörts av Reichard, har litteratur rörande omständigheterna kring övergången från proteinparadigmet till ett accepterande av DNA såsom bärare av den genetiska informationen i Sverige inte kunnat hittas. Då Sverige och Karolinska Institutet är utdelare av Nobelpriset skulle sådan information kunna tänkas ytterligare belysa frågan om Averys uteblivna Nobelpris. Därav intresset bakom detta arbete.

2. Syfte och frågeställningar

Detta arbete syftar till att komplettera, diskutera och fördjupa bilderna som existerar av skeendena och tidsperspektiven kring paradigmskiftet, med särskilt fokus på hur det tog sig uttryck i Sverige, samt till att ur olika perspektiv diskutera tänkbara förklaringar till varför Avery aldrig tilldelades Nobelpriset.

Projektet är uppdelat i två delstudier:

1. Att belysa omständigheterna kring acceptandet av DNA som bärare av den genetiska informationen i vetenskapvärlden och i synnerhet Sverige och Karolinska Institutet under åren 1944–1958, med huvudfrågeställningen: Vilken/vilka publikationer och händelser var avgörande för den slutliga etableringen av DNA som bärare av den genetiska informationen? Denna studie kommer att utgöra både en kunskapsbakgrund och en contextualisering till delstudie 2.
2. Att utröna hur Oswald T. Averages upptäckt av egenskaperna hos DNA togs emot av samtida forskare samt olika anledningar till detta. Denna delstudie syftar till att generera och utvärdera förklaringar till varför Avery inte belönades med Nobelpriset. Tre tänkbara förklaringar är att: 1.) Averages idéer och resultat inte accepterades brett i Sverige förrän efter hans död 1955. 2.) Averages uteblivna pris berodde på interna motstridigheter inom Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet. 3.) Konkurrensen om priset var för stark de aktuella åren.

3. Beskrivning valda metoder

3.1. Intervjuer

Det finns en begränsad kunskap om hur den tidiga svenska nukleinsyreforskningen påverkades av den internationella forskningen, varför det är troligt att nya perspektiv kan tillföras genom att utföra en serie intervjuer med utvalda personer som var verksamma under denna tid.

I urvalet av intervjuobjekt söktes personer med koppling till det tidiga forskningsfältet kring nukleinsyror eller/såväl som erfarenhet av arbete med Nobelpriset i fysiologi eller medicin. Sju förslag på intervjuobjekt uppkom genom Carl Johan Sundbergs och professor Anders Båránys kännedom. Dessa sju kontaktades via mail med en förfrågan om medverkan. Sex av dessa tackade ja. En hade ej möjlighet att träffas på grund av utlandsvistelse men tackade ja till att ge skriftliga svar via mail. Fler personer med potentiellt intressant information uppkom under arbetets gång, dessa kontaktades dock inte på grund av arbetets begränsade omfattning.

Intervjuerna har skett på intervjuobjektens arbetsrum, med undantag för Lagerkvist som intervjuades i sitt hem. Alla intervjuer spelades in på en digital diktafon för att undvika misstolkningar och förvrängningar i efterhand. Intervjuerna hade en semistrukturell konstruktion, med ett förberett manus innehållande samma typ av frågeformuleringar till alla intervjuobjekten. [Se appendix] Intervjuobjekten hade inte fått frågorna innan intervjun utfördes, men de hade delgivits en generell bild av ämnet för diskussionen. Frågorna ställdes i den ordning de passade in i samtalet, och på grund av tid och diskussionernas utformning ställdes inte alla frågor till alla intervjuobjekten. Vid ett tillfälle skickades två följdfrågor via mail till ett av intervjuobjekten. Frågemanuset och intervjutillfällena förbereddes med hjälp av litteratur såväl som konsulterande av personer med erfarenhet av vetenskapliga intervjuer.^{[30][31]} För att få ett internationellt perspektiv har även två Nobelprisbelönade forskare sökts med ett urval av frågorna via mail. En av dessa svarade på förfrågan.

3.2. Andra källor

En förstudie har utförts i vilken ett urval av tryckt material såsom självbiografier och essäsamlingar från etablerade internationella namn inom nukleinsyreforskningen genomsökts med tre konkreta frågor. Dessa är:

1. Omnämns den publicerade upptäckten av Avery/McCarty/MacLeod 1944, och i sådana fall hur?
2. Diskuteras ett skifte för synen på DNA som ärftlighetens bärare, och i sådana fall när?
3. Omnämns Avery i samband med ett uteblivet Nobelpris, och i sådana fall hur?

Resultatet från förstudien kommer användas som jämförelsematerial till intervjuresultaten i diskussionsdelen.

Övrig bakgrundsinformation och litteratur har hämtats från nedan angivna källor:

- Relevanta artiklar hämtade från databasen PubMed. Samtida originalartiklar såväl som nyare resonerande artiklar.
- Litteratur från Nobelstiftelsens hemsida *Nobelprize.org*: Nobelföreläsningar, presentationsföreläsningar samt annan officiell information.
- Nomineringsdatabasen för Nobelpriset i fysiologi eller medicin fram till och med 1951, som finns tillgänglig på *Nobelprize.org*.
- Böcker skrivna i ämnet.

3.3. Resultatbearbetning

Den information som framkommer, kommer att analyseras och bearbetas främst genom att förklaringsmodeller till delstudie 2 ställs mot varandra och diskuteras mot bakgrund av den historiska kontexten i delstudie 1. Resultat från intervjuerna presenteras till stor del utifrån citat för att undvika tolkningar och värderingar i resultatframställningen.

Intervjuerna kommer användas för att ge en bild av hur forskningen kring DNA och dess roll som bärare av generna mottogs och slutligen accepterades i det svenska vetenskapssamhället. Förstudien kompletterar delvis intervjuerna, men syftar också till att ge ett internationellt perspektiv på frågan. Arbetet begränsas till inomvetenskapliga förklaringsmodeller som i diskussionen kommer delas upp i tre huvudsakliga grupper/nivåer. Dessa är:

- Aktörsförklaringar – där specifika individers påverkan belyses och diskuteras.
- Organisationsförklaringar – där sammansättningen och arbetsgången inom organisationer och deras påverkan undersöks.

- Strukturförklaringar - där fysiska nätverk och ideologiska synsätt, som skapar strukturer inom vilka forskning och debatt verkar, studeras.

Dessa nivåer används främst för att strukturera och tydliggöra resultaten och inte som ett analysinstrument i sig. Gränserna mellan de olika nivåerna är i vissa fall oklara och många förklaringar skulle tänkbart kunna omfattas av och sorteras under flera nivåer. Slutligen kommer studiens generaliserbarhet och reliabilitet diskuteras och förslag på vidare forskning inom ämnet ges.

4. Resultat

4.1. Förstudie

Nio böcker skrivna av framstående forskare som var verksamma vid molekylärbiologins första tid har studerats. Detta utifrån frågeställningarna om de diskuterar Avery's upptäckt 1944; tiden för skiftet i synen på DNA som bärare av genetisk information; samt ett eventuellt Nobelpris till Avery. Samtliga är i huvudsak självbiografiska verk av:

- Maclyn McCarty – som var med i Avery's grupp och medförfattare till den första och flera senare studier.
- Jacques Monod och François Jacob – som delade 1965 års Nobelpris i fysiologi eller medicin med André Lwoff.
- James D. Watson, Francis Crick och Maurice Wilkins – som delade 1962 års Nobelpris i fysiologi eller medicin för upptäckten av DNA:s struktur.
- Max Perutz – som förutom sin egen framgångsrika forskning (Nobelpristagare i Kemi 1962) var Francis Cricks handledare på Cambridge.
- Salvador Luria – som delade Nobelpriset i fysiologi eller medicin 1969 tillsammans med Max Delbrück och Alfred Hershey.
- René J. Dubos – mångårig kollega till Avery på Rockefellerinstitutet som har en skrivit en täckande biografi över Avery och hans arbeten.

Hur Avery's studie omnämns

McCarty som var med om de ursprungliga experimenten skriver att de själva var mer eller mindre övertygade om DNA:s roll 1942. Han skriver också att de insåg att resultaten skulle väcka motstånd då de publicerades:

The combination of these several lines of experimental evidence that consistently pointed to DNA had by the summer of 1942 pretty much convinced us that in all probability it was the transforming substance. We were not unaware that this idea would be greeted with skepticism and that we would need much more rigorous proof before we could consider publishing anything about it.^[32]

Om själva motståndet efter publiceringen skriver McCarty särskilt om deras kollega på Rockefellerinstitutet, biokemisten Alfred E. Mirsky. Bland annat skriver McCarty att Mirsky tveklöst påverkade det allmänna mottagandet genom sitt breda kontaktnät:

... We then added a paragraph directed at the kind of criticism that we had been told was being voiced by Mirsky (he had said nothing to us directly; in fact, there was no longer any communication).^[33]

...

Alfred Mirsky had taken the point of view that we did not have adequate evidence to claim that the transforming substance was DNA, and he had prepared a detailed assessment of the evidence to support this contention. He did not discuss the matter with us, but we had heard by the grapevine that he was expressing his opinion frequently in personal conversations with interested individuals. Since he was widely acquainted with biologists and biochemists, this dim view of the implications of our work certainly reached many ears and undoubtedly had some influence on its reception.^[34]

Jacques Monod pekar ut Mendels, Averys och Watson och Cricks upptäckter som de största biologiska upptäckter som någonsin gjorts, vid sidan av Darwins teori om det naturliga urvalet som, enligt Monod, bekräftades först genom dessa upptäckter.^[35]

Gruppen Watson/Crick/Wilkins som delade Nobelpriset i fysiologi eller medicin 1962 har alla diskuterat Averys studier i sina självbiografier. Watson skriver att han hörde talas om Averys experiment på ett tidigt stadium, och hur detta starkt pekade mot DNA som bärare av gener.^[36] Wilkins skriver att hans laboratorium på King's College i London kände till och litade på Averys resultat redan 1942. Detta genom en ung doktorand som kände till Averys arbete innan det publicerades.^[37] Wilkins beskriver också Mirskys motstånd mot Averys resultat på ett målande sätt:

He (Randall) knew the biochemist Alfred E. Mirsky there, who opposed the idea that genes were DNA. I knew nothing then about the extraordinary war Mirsky waged against the medical researcher Oswald Avery at the Rockefeller, who was obtaining proof that DNA really was the gene material.^[38]

...

Harriet (Ephrussi) had been working in New York as Avery led McCarty and MacLeod to show, for the first time, that genes were nothing but DNA. She told the dramatic story of Mirsky leading the great mass of scientists who believed that genes were made of protein, and criticizing Avery after a lecture he gave. Avery was a very quiet and nervous man who did not enjoy conflict, and after the lecture he disappeared for weeks.^[39]

Crick är mer försiktig men skriver att resultaten öppnade upp för möjligheten till att gener består av enbart DNA. Han skriver även en del om varför han tror att resultaten inte accepterades direkt, och nämner Mirskys motstånd i det sammanhanget. Crick menar också att det är förståeligt att det tog tid för upptäckten att sjunka in i väntan på mer bevis. Slutligen motsätter sig Crick att Averys artikel ignorerades, vilket har hävdats på olika håll, och nämner att Avery tilldelades Copleymedaljen av Royal Society i London 1945 som bevis för detta.^[40] I jämförelse med deras eget mottagande skriver Crick:

All in all, it seems to me that we got a very fair hearing, better than Avery and certainly a lot better than Mendel.^[41]

Perutz skriver i sin essäsamling “I wish I made you angry earlier” att Averys studie inte lämnade några tvivel om att generna består av enbart DNA.^[42]

Hur paradigmskiftet diskuteras

Vid vilken tidpunkt insikten om DNA som bärare av det genetiska materialet accepterades av vetenskapssamhället ges olika svar. Då Hershey och Chase 1952 visade att det genetiska materialet i bakteriofager består av DNA framstår som viktigt. Att deras studie övertygade de sista tvivlarna skriver både Perutz, Luria, Jacob och Dubos.^[43] ^{[44][45][46]} Både Dubos och Perutz skriver dock att många var övertygade redan innan 1952. Dubos skriver till exempel att det var rättfärdigat att sätta likhetstecken mellan DNA och ordet gen vid tiden för Averys pension 1948.^[47] McCarty skriver att han såg tecken på att många i ett tidigt skede accepterade deras resultattolkning. Vid ett symposium tillägnat nukleinsyror och nukleoproteiner vid Cold Spring Harbor 1947, minns McCarty hur den franske forskaren André Boivin tillbakavisade Mirskys kritik med att bevisbördan nu snarare ligger hos dem som inte accepterat DNA som det genetiska materialet.^[48] Watson ger uttryck för en väldigt personlig teori om vad som föranledde vissa forskare att tvivla på DNA:s roll för ärftligheten:

Of course there were scientists who thought the evidence favouring DNA was inconclusive and preferred to believe that genes were protein molecules. Francis, however, did not worry about these sceptics. Many were cantankerous fools who unfailingly backed the wrong horses. One could not be a successful scientist without realizing that, in contrast to the popular conception supported by newspapers and mothers of

scientists, a goodly number of scientists are not only narrow-minded and dull, but also just stupid.^[49]

Avery och Nobelpriset

Dubos skriver att Nobelkommittén, på grund av Averys egen försiktighet i sina slutsatser, valde att vänta med ett pris. Intressant nog värderar han själv upptäckten som prisvärdig även då kunskap om de specifika mekanismerna inblandade i transformationen saknades:

The Nobel committee, probably not accustomed to such restraint and self-criticism bordering on the neurotic, “found it desirable to wait until more became known about the mechanism involved in the transformation.” Yet, the very phenomenon of transformation, representing as it did the first example of directed change in hereditary characteristics, was in itself a biological landmark worthy of the Nobel Prize, regardless of the precise chemical nature of the transforming substance^[50]

Perutz skriver att anledningen till att Avery och hans kollegor inte fick något Nobelpris kan ha berott på nedsvärtningskampanjen ledd av Alfred Mirsky.^[51] Denna teori stöds av McCarty som skriver att vänner från Sverige berättat för honom att Mirskys motstånd påverkade Nobelkommitténs överläggningar. Vilka dessa vänner är framgår dock inte:

I believe that Mirsky’s views must have influenced a number of people, especially the classical biologists and geneticists, but there is no way of accurately assessing the effect of this. I have been told by Swedish friends that they feel it was an important factor in the deliberations of the Nobel Prize committee in those early years after publication of our papers when Avery was still alive.^[52]

4.2. Intervjuer

Intervjuer och/eller skriftlig korrespondens har utförts med följande personer:

- *Georg Klein* (född 1925) Professor emeritus på KI. Han kom som doktorandstudent till Torbjörn Caspersson 1947 och tilldelades en personlig professur i tumörbiologi år 1957. Klein blev invald i Nobelkommittén 1958. Klein är även ledamot av Kungliga Vetenskapsakademien (KVA)
- *Lennart Philipson* (f. 1929) Professor emeritus på KI. Han disputerade 1958 vid Uppsala Universitet och blev professor i mikrobiologi 1968. Han har sedan dess

bland annat varit chef för både Wallenberglaboratoriet i Uppsala, det europeiska forskningsinstitutet European Molecular Biology Laboratory i Heidelberg och Skirball Institute of Molecular Biology i New York. Ledamot av KVA

- *Erling Norrby* (f. 1937) blev professor i virologi på Karolinska Institutet 1972. Har ofta deltagit i Nobelkommitténs arbete under åren 1975-1993. Åren 1997 till 2003 var han ständig sekreterare i KVA.
- *Jan Lindsten* (f. 1935) blev Professor i Medicinsk Genetik vid Karolinska Institutet 1970, och är Professor emeritus sedan år 2000. Han var sekreterare av Nobelkommittén åren 1979 till 1990. Lindsten är även ledamot av KVA.
- *Ulf Lagerkvist* (f. 1926) Professor emeritus vid institutionen för Medicinsk och fysiologisk kemi vid Göteborgs Universitet. Han disputerade hos Einar Hammarsten på Karolinska Institutet. Lagerkvist är ledamot av KVA.
- *Rolf Zetterström* (f. 1920) disputerade 1951 vid KI. Han blev professor i pediatrik vid KI 1963. Zetterström satt i Nobelkommittén för fysiologi eller medicin åren 1965-1983, och är sedan 1974 ledamot av KVA. Åren 1965-2005 var han chefredaktör för tidskriften Acta Paediatrica.
- *Peter Reichard* (f. 1925) Professor emeritus vid KI. Reichard disputerade 1949 hos Einar Hammarsten på KI, och blev professor i Medicinsk Kemi år 1963, och sedermera professor i Biokemi 1971. Han var aktiv i Nobelkommittén från 1964 och 20 år framåt. Ledamot av KVA. (Endast skriftlig korrespondens.)
- *Werner Arber* (f. 1929) Schweizisk medborgare och professor vid universitetet i Basel. Delade Nobelpriset i fysiologi eller medicin 1978 med Daniel Nathans och Hamilton O. Smith för upptäckten av restriktionsenzymer och deras tillämpningar för molekylärgenetiska problem. (Endast skriftlig korrespondens)

4.2.1. Om tidig nukleinsyreforskning på KI

Lagerkvist berättar att KI i princip var den enda plats i Sverige där forskning på nukleinsyror bedrevs. Denna forskning byggdes upp av Einar Hammarsten och leddes under 1930- och 1940-talet framförallt av hans egen grupp samt den som utvecklats kring hans tidigare student Torbjörn Caspersson (sedan 1944 professor i Cellbiologi och Genetik). Arbetet i Hammarstens grupp beskrivs av Lagerkvist som framförallt inriktat på kemiska syntesvägar för de ingående föreningarna i nukleinsyror. Efter andra världskriget fanns inte mycket statliga anslag till forskning vilket gjorde att både Hammarstens och Casperssons forskning till stor del finansierades av privata medel, särskilt från Rockefeller Foundation (RF). Hammarsten var väldigt hängiven

vetenskapen, men verkar ha haft sina största kvaliteter i sin förmåga att samla duktiga människor runt sig.

Å andra sidan så hade Einar en fantastisk förmåga att rota till saker och ting när han skulle göra det vid bänken så att säga. Somliga människor är naturligt organiserade och somliga människor är naturligt desorganiserade i sin approach till vetenskaplig forskning, och Einar hörde till den senare kategorin. Men det han hade var den här enorma entusiasmen. Han kunde entusiasmera folk och få dem att ägna sig åt något som de aldrig på egen hand skulle ha kommit på tanken att ägna sig åt. Han byggde upp, egendomligt nog kan man säga, en nukleinsyreskola. [Lagerkvist]

...

Einar var ingen skicklig biokemist, han var en dålig experimentator. Men han hade en passionerad och hopplös kärlek till vetenskapen. Han var på sitt laboratorium från tidig morgon till sen kväll, vetenskapen var det enda viktiga för honom. Han hade lyckats överföra denna passion till eleverna som hade bättre tur med experimenten [Klein]

...

Det lilla jag har upplevt eller fått höra, för tanken till att Hammarsten var mer av en forskningsmanager än en forskare. Han lyckades samla många oerhört duktiga personer till sin institution, och såg till att de kom fram. Och det är ju också en fin insats, snarare än att han själv skulle ha bidragit så mycket. [Lindsten]

Flera av intervjuobjekten ger uttryck för att Hammarsten hade svårt att ta till sig rönen om DNA:s genetiska egenskaper. Denna bild ges i Reichards artikel och bekräftas av både Klein, Norrby och Lagerkvist.

En stor svårighet var föreställningen om nukleinsyror som små repetitiva molekyler, på intet sätt i stånd att innehålla genetisk information. Det hade man ju fått lära sig när man kom till Einar Hammarsten att så var det med det här. [Lagerkvist]

Caspersson gjorde många stora insatser i sin forskning, och Norrby poängterar hur nära Caspersson kunde ha varit att själv dra viktiga slutsatser kring DNA och dess genetiska egenskaper. En bild av Caspersson som mer intresserad av tekniska utvecklingar än genetik växer fram under intervjuerna:

Caspersson hade visserligen medicinsk genetik i sin professorstitel, men något större intresse för ämnet hade han inte. Han var intresserad av celler, men i första hand som mikroskopiska objekt. Hans passionerade intresse gällde mikroskop och optik. [Klein]

...

Vi som var hos honom tyckte hela tiden att han helt enkelt hade fastnat i teknologin. Han omgav sig med ingenjörer snarare än biologer och var hela tiden inställd på att utveckla teknologin bättre. [Klein]

...

Caspersson var som jag ser det väldigt apparatinriktad... ..på något sätt tror jag att han var mer intresserad av det, än de bakomliggande biologiska problemen. [Lindsten]

4.2.2. Om synen på Averages resultat på ett tidigt stadium

Av de tillfrågade personerna är det Klein, Reichard, Lagerkvist och Zetterström som var aktiva på KI redan på 1940-talet. Reichard minns inte när han hörde talas om Averages studie för första gången. Klein berättar att kunskap om artikeln hörde till allmänkunskap hos dem som arbetade med nukleinsyror på KI. Den tillmättes dock inte någon större betydelse utan betraktades som ett intressant kuriosum, vars betydelse man fick avvakta och se. Lagerkvist berättar att studien passerade i princip obemärkt i Hammarstens grupp.

Det hör ju till ens livs skamliga hemligheter – vi hade ingen som helst kontakt med det här. Det låter ju inte riktigt klokt...

Ni kände inte till studien?

Ja själva historien är den att vi sysslade med helt andra saker som jag redan har antytt. Den stora grejen vid den tidpunkten, det låter inte riktigt klokt, men det var hur de olika komponenterna syntetiserades, i första hand pyrimidiner och puriner, i lämpliga biologiska system... ..så det var det som vi sysselsatte oss med och totalt fascinerades utav vilket ledde till att vi egentligen inte intresserade oss ett enda dugg för de här stora grejerna som ägde rum i just precis den tidpunkten.

Ni kände till att de ägde rum, men ni var inte så intresserade av det?

Ja, det är nätt och jämt att man kan påstå att vi kände till att det ägde rum. Det är svårt att riktigt inse det men, vid den här tidpunkten, så fanns det ett ganska litet antal geografiskt separerade ställen där det gjordes någon nukleinsyreforskning överhuvudtaget” [Lagerkvist]

Philipson tror att en viktig faktor bakom tveksamheten inför Averys resultat var att själva systemet, transformation av bakterier, inte var allmänt känt. Han poängterar dock att bevisen var starkare i Averys studie än den som utfördes av Hershey och Chase 1952. Zetterström pekar på Averys bakgrund som bakteriolog som en viktig faktor bakom den uteblivna uppskattningen.

Retrospektivt skulle jag tro att anledningen till att det dröjde så länge innan Avery blev erkänd som upptäckare utav bäraren utav ärftliga egenskaper beror på att han var inte en erkänd biokemist eller kemist överhuvudtaget utan han arbetade ju som bakteriolog. Han var intresserad utav varför vissa pneumokocker var virulenta eller inte, och där har du då gapet mellan bakteriologi och biokemi. Så är det, så har det varit länge och så är det fortfarande. [Zetterström]

4.2.3. Om skiftet i synen på DNA som bärare av generna

Låt oss säga att 1944 är det stora när vi ser tillbaka... ...då ser vi genast att då fanns egentligen allting. Det var bara en fråga om att våga tro på det. [Lagerkvist]

Klein säger att det experiment som han tror övertygade de flesta var Hershey och Chase 1952, för att sedan definitivt stå klart efter Watson och Cricks publikation 1953. Klein minns inte när han själv insåg DNA:s betydelse men menar att det kom gradvis, allt eftersom evidensen ökade.

Och sedan var ju alltid Avery, MacLeod och McCarty i bakgrunden. Det är klart att för oss som sysslade med det direkt eller indirekt i Casperssons labb, och i hela resonemanget, så var det väldigt intressant och aktuellt, men inte högaktuellt, det var inte centrum för vår verksamhet utan den var mera biologisk. [Klein]

Även Philipson nämner åren 1952/1953 som åren då de flesta, inklusive han själv, blev övertygade om DNA:s roll för ärftligheten. Både Reichard och Lagerkvist nämner specifikt Watson och Cricks artikel som avgörande.

Och sedan kommer ju den här fantastiska artikeln i Nature 1953 som på något sätt gifter samman de här sakerna med varandra - det man visat i bakterier men inte riktigt vågat tro på, och en begreppsanalys där man förklarar hur det är möjligt att detta överhuvudtaget kunde äga rum.. [Lagerkvist]

...

Det är en ganska kort tidsperiod ändå. Sammanträffanden som gör att vi går från ett nästan totalt oaccepterande utav DNA som det genetiska materialet till ett totalt accepterande. Det som Watson och Crick hade att komma med som experimentellt underlag var ju inte särskilt mycket. Det skulle ta häpnadsväckande lång tid innan man fick fram verkliga kristaller utav tillräckligt långa dubbelhelixbitar för att man skulle kunna säga att det här är riktigt. Trots detta har vi ett nästan religiöst omfattande av det här nya som kommer. Det är som en frälsningslära. Först en fullständig brist på acceptans, sedan kommer det här religiösa nästan som ett maranatomöte. [Lagerkvist]

Arber skriver, att för honom personligen så var det i samband med att han 1954 satte sig in i Watson och Cricks artikel som han förstod både att och hur DNA bär den genetiska informationen. Han tror att Averys artikel inte nådde de klassiska genetikerna på grund av att de helt enkelt inte kände till mikrobiologisk genetik, som var en ung disciplin. Watson och Crick spelade därigenom en stor roll för att sprida forskningsrönen. Arber tillägger också att han, då han blev professor vid universitetet i Basel 1971, insåg att många biologer vid den tiden fortfarande inte kände till och accepterade att DNA var bärare av den genetiska informationen.

Norrby tror att man måste vänta lite längre än 1953 för att nå den definitiva tidpunkten för acceptandet av DNA som bärare av genetisk information. Som exempel på detta berättar han att Watson och Crick fortfarande inte hade blivit nominerade till Nobelpriset 1958. Han påpekar också att då Caspersson talade till prisvinnarna 1958 nämner han inte DNA en enda gång.

1953 efter dubbelhelixen kan man ha trott att fältet skulle explodera. Men, nej, det gör det inte alls. För det är så tungt det här med proteiner. [Norrby]

...

Proteiner dominerar så enormt så det är svårt att tränga igenom. Averages experiment räcker inte för att övertyga vetenskapvärlden, efter Hershey och Chases experiment börjar det vackla lite grann. Sedan Watson och Crick som öppnar upp för möjligheten till kopior av de två strängarna och så vidare. Men det tar tid och det är mycket fag-studierna som till slut säger det. När Gierer och Schramm 1956 tar TMV och plockar ut RNA och visar att detta är infektiöst, det är en väldigt viktig punkt. Så kring 1956, då har det samlats så mycket att, ok det är nukleinsyror. [Norrby]

Den av de tillfrågade som tidigast tycks ha insett DNA:s betydelse är Zetterström, som berättar att han personligen insåg DNA:s betydelse för de ärftliga egenskaperna efter att ha träffat Erwin Chargaff år 1949 eller 1950. Han och Casperssons tidigare student Arne Engström planerade efter det att göra ultrastrukturbestämningar av DNA, men planerna föll då Engström reste till USA.

...och sedan var det ju andra i Cambridge och London som tog upp de här frågorna. Men vad som då gjorde att vi var övertygade om att det var DNA som var bärare utav arvet var de undersökningar som Chargaff hade gjort. Han var här i Sthlm och föreläste på Wennergreninstitutet där jag då jobbade någon gång 1949 eller 1950 och då visade han att det räckte med de här fyra basparen på grund utav nukleinsyrornas längd. Han kunde bestämma längden på dem och så visade han matematiskt att det var möjligt att de kunde ge sådana förändringar så att det kunde ge upphov till arv utav alla tänkbara egenskaper. [Zetterström]

Chargaff besökte även Hammarstens grupp på KI, men hade mindre inverkan på dem:

Jag träffade faktiskt Chargaff då, och han höll ett seminarium om det här, av vilket vi inte begrep ett skit såvitt jag kan påminna mig. Inte Einar heller för den delen. För vi sysslade ju med helt andra och betydligt mindre intressanta saker. Så vad Chargaff tänkte om oss, det vågar jag inte ens tänka på. Men jag tror att det måste ha varit efter det att han var hos Einar som han träffade det här gänget i Cambridge. Och om det fanns en bristande kongenialitet hos oss så var det ju ingenting mot vad fallet var i Cambridge. [Lagerkvist]

Klein nämner två anledningar till motståndet mot accepterandet av DNA som informationsbärarmolekyl. Det ena är att DNA betraktades som en tråkig, monoton

och repetitiv molekyl som få ville forska om, det andra är att de etablerade kemisternas metoder och experiment var upplagda efter principen att det var proteiner som bar informationen.

Och då vill man inte kullkasta allting och säga att det där är bara strunt, och därför fanns det ett starkt psykologiskt motstånd. [Klein]

Jämförelser Sverige/Internationellt

Philipson berättar att han inte upplevde någon skillnad mellan Sverige och den internationella scenen när det gäller tidpunkten för accepterandet av DNA som bärare av genetisk information. Philipson upplevde heller inte någon gradvis acceptans bland sina svenska kollegor. Klein förklarar att Sverige och KI inte var en del av debatten på grund av att det var så få som arbetade med ämnet här. Sverige följer världen och USA och var därför snarare efter, än före, i att acceptera det nya paradigmet. Även Lagerkvist tror att Sverige var senare än omvärlden, med förklaringen att intresset för frågorna saknades:

Ja, jag tror man kan säga att vi var mer förlorade i skogen än någon annan. Det tror jag inte är orättvist mot oss att säga. Vi hade sämre förståelse för vad som var det stora problemet och det som man borde grubbla över. Å ena sidan, och å andra sidan det som vi gjorde själva. Vi var ganska långt framme när det gällde att göra basal nukleinsyrekemi, men när det gällde att förstå varför man ska intressera sig för de här konstiga molekylerna, då tror jag inte man kan påstå att vi var särskilt framme. [Lagerkvist]

Klein menar att ingen i Sverige var i bättre position att säga att DNA måste vara bärare av generna än Caspersson. Detta gjorde han dock aldrig.

Caspersson själv, jag blev aldrig på det klara med om han förstod eller inte förstod om DNA var informationsbärande. Om han hade förstått det så vågade han inte säga det. [Klein]

...

Han övergick aldrig. Han slutade säga emot. Accepterandet hände utanför honom. Han deltog inte i debatten, utan han höll på med sina apparater och hade därigenom utestängt sig själv. Fastnat i sin egen tunnel. Vilket inte är ovanligt. [Klein]

Philipson tror att en anledning till Casperssons försiktighet står att finna i en nära relation med Alfred Mirsky vid Rockefellerinstitutet.

Men mycket berodde nog på, att Mirsky på Rockefeller inte trodde att DNA kunde vara bärare av ärftlig information. Caspersson hade mycket nära förbindelser med Mirsky på den tiden, och jag tror det var en allmän känsla på den tiden att DNA inte var tillräckligt komplicerad för att kunna vara bärare av den genetiska koden.

När Du säger att Mirsky och Caspersson hade nära förbindelser. Skulle Du vilja utveckla det lite?

Ja, Caspersson och Mirsky höll ju på med samma frågeställningar: Vad RNA betydde, var proteinsyntesen ägde rum, och bägge två var egentligen cellbiologer mer än kemister. De hade en förutfattad mening tror jag egentligen om att det inte kunde vara DNA. [Philipson]

Att Caspersson och Mirsky kände varandra väl bekräftas av Klein, som personligen träffade Mirsky då han kom till USA som stipendiat 1950.

Jag kom till USA första gången 1950 som Casperssons student, och besökte då bland annat Alfred Mirsky. Jag ställdes då bokstavligen mot väggen, han var oerhört sarkastisk och ironisk, vad är det här för nonsens som kommer från Stockholm, att RNA har något med proteinsyntesen att göra?

Han ställde Dig mot väggen?

Ja, precis, för att jag var Casperssons student. Han tyckte det var löjligt att istället för biokemi, använda mikroskopiska metoder för att dra slutsatser. DNA var det inte ens tal om då, men sedan läste jag att Mirsky var en av dem som starkast angrep tankarna på att DNA kunde bära information. Och då har alla argument använts. När det visades att DNase förstörde den transformerande aktiviteten så var invändningen att det inte kunde ha varit rent DNase, det var säkert kontaminerat med proteas. Och var det så att proteas inte förstörde aktiviteten så hade de använt fel proteas. Så man hade en ursäkt för varje experiment bara för att behålla den här tanken att det inte kan vara DNA som bär informationen. [Klein]

Reichard skriver att han minns ett besök av Mirsky på KI, där han var högt ansedd bland professorerna. Mirsky föreläste vid det tillfället om isolering av nukleinsyror. Han minns inte om Mirsky nämnde Avery vid detta tillfälle, men menar att han mycket väl kan ha gjort det i privata samtal med andra.

I have no memory of his talking about Avery's work. He may well have expressed it in private conversations to others. There is much evidence that Mirsky had a very negative attitude to his colleague at the Rockefeller Institute. Arne Engström a former but now deceased former professor at KI actually much later talked to me about Mirsky's negative attitude. [Reichard]

4.2.4. Om Avery och Nobelpriset

Klein och Norrby ger en bild av hur arbetet i Nobelkommittén går till. Ledamöter adjungeras till kommittén utifrån vilka prisområden som ligger bra till det aktuella året. Sedan bevakar respektive professor särskilt kandidaterna från sitt eget område.

Tänk att det endast finns ett pris för alla områden inom biomedicin. När det kommer fram till hösten så finns kanske tio förslag kvar som inte har gallrats bort och som har en rimlig chans. Och sedan är det ett enda sammanträde som är avgörande. Vid det sammanträdet brukar oftast ordföranden vilja gallra bort det som inte kan få tillräckligt många röster, och så brukar han oftast så småningom komma ned till två huvudgrupper som står emot varandra, och det kan vara fysiologi och biokemi, eller mikrobiologi och fysiologi eller vad det nu är. Och då sitter femton personer där, och av de här femton personerna representerar två eller högst tre just de här två områdena, de andra representerar andra områden. De är med därför att deras kandidater har varit framme, men sedan förlorat. Men de är kvar med sina röster. Så för de protagonisterna som har sina två viktigaste områden kvar, gäller det att övertyga de kollegor som är i andra områden, och egentligen inte alls begriper sig på deras kandidat, att övertyga dem om att det är just deras kandidat som har ändrat världen, för det räcker ju inte att göra ett gott arbete, man ska ha ändrat världen. Då beror det väldigt mycket på hur man kan presentera och övertyga, för det är det som avgör rösterna. Där ser man direkt det här Monte Carlo-elementet. Man jämför äpplen och päron och det är olika personer som röstar. [Klein]

...

Av alla mina engagemang jag haft på KI så var engagemanget i Nobelkommittén det mest berikande. För det blev inte politik utan man gick ned i fakta och den som lade fram fakta bäst och som kunde sitt fält bäst, det var också den som kunde se till att de egna kandidaterna kom väldigt långt fram.

Det blev så att man argumenterade för sitt fält?

Ja, oh ja. Och ibland fick man ju läsa in andra fält vilket var otroligt lärorikt... [Norrby]

Norrby förklarar att maktbetoningar inom kommittén kan ha stor betydelse. Klein betonar svårigheten i att betrakta Nobelpriset som en naturlig följd av stora upptäckter.

Sven (Gard) brukade alltid säga att kemisterna var väldigt starka i kommittén. Men det har i perioder varit olika tyngdförskjutning beroende på vem som suttit. Det är klart att Hugo Theorell måste varit en tung röst. Hammarsten var också en väldigt tung röst. Sven såg det som ett genombrott mot kemisterna när han fick igenom de tidiga virologiprisen... .. självklart kan sådana maktbetoningar inom kommittén ha mycket stor betydelse. [Norrby]

...

Nobelpriset är Monte Carlo. Jag har ju suttit i Nobelkommittén i trettio år eller vad det nu är. ... Man ska inte ta Nobelkommitténs beslut som om det vore vetenskapens högsta domstol, "It's a typical committee job". Det påverkas av oändligt många tillfälligheter och konstellationer. Man får inte ta det som något viktigt. Det sker inte genom planering och tankearbete utan som ett committe-job. [Klein]

På frågan om vem som mot denna bakgrund skulle ha talat för ett pris till Avery eller inom ämnet genetik ges svaren, att genetik inte överhuvudtaget var representerat vid KI. Nukleinsyreforskningen representerades i Nobelkommittén utav Hammarsten som själv var skeptisk till Avery.

...dessutom fanns det ingen som var riktig fanbärare för idén att det här var viktigt, utan man var rätt passiv. Hammarsten, trots att han jobbade med nukleinsyror, var återhållsam. Sedan Berndt Malmgren, bakteriologen som utredde en del. Jag tror inte att han riktigt förstod. Han var inte direkt den där forskaren med lyskraft. Han var inte med i frontlinjen heller. Men han var en habil forskare. Sven Gard skriver ju om

Lwoff redan 1955 så Sven bör ha varit mycket välinformerad... ..När jag läst Gards utredning om Lwoff 1955 så finns nukleinsyrekonceptet med redan, men lite trevande fortfarande. [Norrby]

...

Du frågar vem som representerade genetiken i Nobelsammanhang under den aktuella tiden. Ingen... ..Genetik var överhuvudtaget inte representerad vid KI. Det fanns vid universiteten, men de hörde inte till KI:s Nobelkrets, på grund av Alfred Nobels nyckfulla testamente. När jag kom in i Nobelkommittén 1958, fick jag, grön som jag var, och dessutom utbildad i genetik, ta hand om såväl mikrobiologisk genetik som kromosomforskning. Ett annat exempel på likheten mellan Nobelsammanhang och Monte Carlo! [Klein]

...

Det var inte ens uppe i församlingen. Det var kommittén som hanterade det så det försvann redan där. Det fanns inte en majoritet i kommittén att överhuvudtaget ta upp den här frågan så då försvann det bort. Det är förklaringen. Jag är inte säker på att församlingen skulle ha varit mogen och vaken för det heller. Och här var det ett otroligt paradigmskifte, så att även om det funnits någon fanbärare som ofta behövs, som driver på ett pris så är det inte säkert att det hade räckt. Men det är bara spekulation.

Och antagligen fanns det ingen som bevakade honom i kommittén?

Nej, och om inte ens den som forskar på nukleinsyror tycker att det här är något viktigt, då är det ju kört naturligtvis. Marken var inte plöjd för det. [Norrby]

...

Jag skulle tro att det var mycket debatter i Nobelkommittén men de herrar som då satt med i Nobelkommittén är ju döda och begravda sedan lång tid. Hammarsten hade en väldig förmåga att övertyga omgivningen om sina hypoteser och hade didaktisk förmåga. Det var naturligtvis väldigt svårt att hävda att en person skulle få Nobelpriset som inte erkändes utav nukleinsyreforskaren på KI. Det går ju inte. [Zetterström]

...

Jag har inte läst utlåtandena. Men Hammarsten hade svårt att erkänna det här och han hade stort inflytande naturligtvis över vilka som skulle få priset och Hammarsten gick sedan i pension 1957 eller så. [Zetterström]

Philipson gjorde sin post-doc på Rockefellerinstitutet 1959 och träffade då både Maclyn McCarty och Alfred Mirsky. Han återkommer till kopplingen mellan Mirsky och Caspersson:

Då hade Mirsky klart för sig att han haft fel. Men det var en schism mellan Mirsky och Avery tidigare, och det var nog bidragande orsak till att Caspersson fick fel information.
[Philipson]

...

Din personliga åsikt eller teori kring varför Avery inte belönades med Nobelpriset är Casperssons koppling till Mirsky?

Jag tror att det hade en mycket stor betydelse i att det gick snett. [Philipson]

Norrby kommenterar kopplingen mellan Caspersson och Mirsky med att sådant kan vara väldigt betydelsefullt:

Det är en mycket intressant information, den känner jag inte till men sådant kan vara väldigt betydelsefullt. Som du vet var det väldigt nära kontakter mellan svensk forskning och Rockefeller Foundation. Både Theorells och Casperssons verksamhet byggdes upp med hjälp av dem. [Norrby]

Ingen av de intervjuade har några minnen av att de hört någon som satt i Nobelkommittén eller Nobelförsamlingen vid den tiden nämna något om diskussionerna kring Avery. Att Avery inte tilldelades priset kommenteras på olika sätt. De flesta är överens om att det hade varit svårt att hinna med ett pris mot bakgrund av den förhållandevis korta tiden från Averys upptäckt till dess han dog. Retrospektivt finns det dock anledning att tänka annorlunda menar Philipson och Zetterström.

”Att han skulle ha fått Nobelpris innan man hade en så otroligt populär förklaring till att det förhöll sig på det här sättet... ..det tror jag är helt omöjligt. Det var allt för mycket som låg i vägen där. Så att, jag tycker inte det på något sätt är upprörande eller förvånansvärt att det tog så pass lång tid som det gjorde. Om man jämför med hur lång tid det har tagit att få fram saker och ting som är någorlunda jämförbara.” [Lagerkvist]

...

”Retrospektivt skulle jag betrakta det som en skandal. Lika stor som när Lehmann inte fick priset för behandling utav tuberkulos.” [Zetterström]

...

”Det var ett förbiseende av KI egentligen... ..det är min uppfattning. Hade vi vetat då vad vi vet idag, så är det inget snack om att Avery, McCarty och MacLeod skulle ha fått Nobelpriset.” [Philipson]

...

”Egentligen borde man ju ha gjort det för det är ju århundradets upptäckt på 1900-talet, vad som är bärare av den ärftliga informationen. Det är mycket större än citron-syracykeln och de andra priserna. Man måste väl anse att det var ett förbiseende. Det borde ju en stark person som satt i Nobelförsamlingen 1953 sagt sig. Det var ändå lång tid tills Watson och Cricks pris kom, för deras upptäckt var ju inte bevisad. Det var lång tid innan Hershey skulle få pris, vilket ju var mer ett pris till Cold Spring Harborlaboratoriet än till de ingående forskarna. Så man hade haft tid på sig att klara Averys del.” [Philipson]

Zetterström återkommer till att Avery kom från en bakteriologisk bakgrund och att många framstående biokemister och nukleinsyreforskare mistrodde honom, bland andra den dåvarande chefen på Rockefellerinstitutet.

Vad jag personligen skulle vilja tillägga är att Avery kom lite på undantag för att han inte riktigt tillhörde gänget. Och det händer. [Zetterström]

Reichard poängterar att det vid studier av arkivmaterialet är tydligt att Avery aldrig var i närheten av ett pris. Han skriver också att sammansättningen i kommittén byttes ut och förnyades under mitten av 1950-talet:

I became involved in the Nobel work starting in the middle 60-ies and the members that were active in the early 50-ies had left the Nobel work. As I wrote at the end of my JBC article the committee was completely changed and modernized around 1955. [Reichard]

...

“From reading the reports and the discussions of the committee it is clear that Avery was not even close to a Nobel prize, as I pointed out in my article. Not only Mirsky, but also other scientists outside the Nobel committee were either not aware of his work or

not impressed by it before Watson and Crick published their work. That was the final breakthrough. [Reichard]

Ett Nobelpris i kemi?

Norrby berättar att han av en slump kommit över en utredning om ett eventuellt postumt Nobelpris i kemi till Avery 1956. Att det gjordes en utredning är förvånande, menar Norrby, då kommittémedlemmarna visste att de inte skulle kunna ge Avery priset efter hans död:

Det finns faktiskt en utredning av Tiselius 1956 om Avery postumt, vilket är mycket intressant. Den går igenom och gör klart att det här är en stor upptäckt, men eftersom Avery har dött så kan vi inte dela ut något pris för vi kan inte ge pris till de andra medförfattarna McCarty och MacLeod.

De kom fram till att de inte kunde ge pris till McCarty och MacLeod?

Nej, de tyckte att när Avery inte levde kunde man inte belöna den upptäckten. [Norrby]

...

Nomineringen är utav Northrop som fick pris tillsammans med Stanley. I brevet står: "It's now apparent that DNA is the stuff of life." Det är hans formulering i nomineringen... ..det är förbryllande att man överhuvudtaget gjorde en utredning, men man tog upp det. Opåkallat nästan för man visste ju att man inte kunde ge något pris. Gissningsvis var det väl för att se om McCarty och MacLeod kunde få ett pris. Det är väl också ett tecken på att nu börjar det skakas om. Det här är ju jätteviktigt, har vi missat något? Det kan ha varit därför. [Norrby]

Lagerkvist nämner också möjligheten till att Avery kunde ha fått priset i kemi istället för medicin. Han ser dock flera svårigheter med detta.

Hade det varit troligare med ett pris i kemi?

Jag tror inte det, med kännedom om de här gubbarna vid den tidpunkten, så tror jag tvärtom att det förmodligen hade varit svårare. Därför att man då skulle ha hävdad att det här var ju alltigenom biologiska biokemiska undersökningar, och egentligen ganska lite kemi.

...

Jag vet att det var en ganska livligt företrädd uppfattning på Stockholms högskola att det här med DNA, det var inte så mycket att bry sig om, utan om man bara väntade ett litet tag skulle det gå över som många andra modenycker. Det är en av de absolut sämsta prognoser som jag hört under ett långt liv. Men det var något som hävdades. Bland annat i Nobelprissammanhang.

5. Diskussion

5.1. Delstudie 1 – omständigheterna kring acceptandet av DNA som bärare av den genetiska informationen

Att döma av resultaten verkar klimatet i Sverige ha varit olikt det i USA och omvärlden gällande synen på de nya rönen om DNA som bärare av generna. Den tidiga forskningen och de första förespråkarna för DNA:s genetiska egenskaper fanns i USA. Här fanns dock även det starkaste motståndet, till stor del personifierat av den utan tvekan inflytelserika Alfred Mirsky. En debatt ägde rum, exempelvis på symposierna vid Cold Spring Harbor, och nya rön lästes och diskuterades. Somliga valde på ett tidigt stadium att tro på och anpassa sin forskning efter dessa. Att de var mer pålästa än andra till följd av att de aktivt följde forskningen eller att de innehade ett mod att stå upp gentemot de rådande normerna är förmodligen båda relevanta förklaringar till detta. Andra, däribland etablerade biokemister och nukleinsyreforskare, motsatte sig resultattolkningen in i det sista. I Sverige har inga tecken framkommit på att en liknande debatt ägde rum. Många levde i ovisshet om vad som hände på kontinenten, och de som var insatta i ämnet och förmodligen kunnat föra hit debatten valde att vara tysta.

En viktig anledning till varför inte den uppenbart känsliga debatten i USA smittade av sig på Sverige verkar stå att finna i den lokala nukleinsyreforskningen och dess företrädare. I Sverige var det i princip endast på KI som forskning på nukleinsyror bedrevs under 1900-talets första hälft. På KI var denna forskning till stor del företrädd av Einar Hammarsten och Torbjörn Caspersson. Deras forskning gällde dock andra frågor än nukleinsyrors eventuella genetiska funktioner. Hammarstens grupp var framförallt intresserad av basal nukleinsyrekeemi, såsom syntesvägar av de ingående föreningarna. Caspersson var mer intresserad av fysiologiska frågor, men verkar ha haft störst fokus på tekniska tillämpningar såsom mätmetoder och instrumentutveckling. Att döma av intervjuresultaten verkar varken Hammarsten eller Caspersson ha haft något större intresse av genetik. Casperssons professorstitel innehöll visserligen genetik, men han verkar ändå ha intagit en försiktig position. Med stor sannolikhet hade dessa två kunnat bidra till att tidigarelägga paradigmskiftet i Sverige och sprida dessa idéer då de båda var respekterade forskare inom sina områden. De var säkert medvetna om den debatt som försiggick på andra sidan atlanten, men valde att själva hålla en låg profil eftersom deras egen forskning inte var direkt berörd av diskussionerna.

På frågan när skiftet slutligen skedde är svaret troligen, att Sverige sneglade på debatten i USA och avvaktade tills den lagt sig. Detta syns även vid jämförelse mellan

de svenska intervjuade personerna och den internationella förstudien kring när det hela anses vara accepterat. Av de svenska tillfrågade var det endast en som trodde på DNA:s ärftliga egenskaper före 1953. Av de andra nämner alla utom en just 1953 som året då det stod klart, medan en tror att det var ännu senare än så, närmare 1956. En av de tillfrågade kom in i forskningsfältet då debatten blåst över och ville därför inte svara på frågan. I förstudien nämner fyra av författarna Hersheys och Chases studie 1952 som den som övertygade de sista tvivlarna. Dock påpekar flera av dem att många var övertygade redan i slutet av 1940-talet. Både Lagerkvist och Klein säger också att Sverige nog var senare än omvärlden när det gäller just den här frågan.

Det var inte den reella bevisningen som slutligen fick massan att gå över i tron på det nya, eftersom denna bevisning inte var starkare i Hersheys och Chases studie. Hershey tillhörde den på den tiden inflytelserika "fag"-gruppen, och det är möjligt att omgivningen av den anledningen litade mer på hans resultat. Watson och Crick presenterade inte heller mycket experimentella bevis, men deras modell för DNA:s struktur fick en viktig roll då den kunde användas som förklaringsmodell till hur det faktiskt kan vara möjligt för DNA att replikeras och föra vidare information. Antagligen var det således bevisningen i andra system än i bakterier, tillsammans med en pedagogisk förklaring till hur det överhuvudtaget kunde vara möjligt, som till slut övertygade de inflytelserika tvivlarna och gav rum för paradigmskiftet. Till detta ska läggas att vetenskapliga nyheter inte spreds lika snabbt vid mitten av seklet, och det var svårare och tog längre tid att komma över nya vetenskapliga artiklar än idag. Om paradigmskiftet i USA sägs ha skett tidigast 1952 och senast strax efter Watson och Cricks artikel våren 1953, tog det troligtvis åtminstone ett halvår till innan den inte lika beredda marken i Sverige tog samma språng. Ett rimligt antagande är under perioden hösten 1953 till våren 1954.

5.2. Delstudie 2 – Förklaringar till varför Avery inte tilldelades Nobelpriset

Att det tar tid för nya vetenskapliga upptäckter att sjunka in och att Nobelpris ofta belönar forskning som skett för tio eller tjugo år sedan är sant, det är dock en lätt och otillräcklig förklaring då det alltid finns mekanismer och faktorer som påverkar och bestämmer hur lång denna tidsrymd blir i olika fall. Kort sagt, tidsfaktorn som ensam förklaring är inte tillräckligt djup och nyanserad. I följande avsnitt diskuteras, utifrån resultaten som framkommit i arbetet, faktorer som kan tänkas ha haft en inverkan på detta specifika fall – Oswald T. Averys uteblivna Nobelpris.

5.2.1. Aktörsförklaringar

Oswald T. Avery själv har lyfts fram som en bidragande orsak till att Nobelkommittén inte lade någon större vikt vid honom på grund av att han var väldigt tillbakadragen och undvek konfrontation. Han var också mycket försiktig i sina slutsatser. Andra förklaringar som har syftat på Avery personligen är att han kom från fel bakgrund och att han inte var en erkänd biokemist. Noggrannhet och försiktighet betraktas ofta som önskvärda och goda forskaregenskaper. Att de i detta fall skulle innebära ett sämre utgångsläge för Avery är en rimlig tanke, men troligen har det inte påverkat Nobelkommitténs överläggningar nämnvärt då de förmodligen endast haft skriftliga handlingar att tillgå. Det kan dock tänkas ha spelat en roll i den fördröjda opinionen, eftersom Avery, som en av debattens egentliga huvudmän, lät andra föra sin talan. Averys bakgrund som bakteriolog kan vidare vara en tänkbar bidragande förklaring till skepsisen från samtida nukleinsyrekemister och biokemister. Att en etablerad sanning inom deras område ifrågasattes av en som kom från en annan bakgrund kan mycket väl ha upplevts som ett hot gällande deras egen kompetens.

Einar Hammarsten är utan tvekan en nyckelfigur. Reichard skrev bland annat i sin artikel att Hammarsten säkert hade kunnat få igenom ett pris till Avery om han hade velat. Intervjuerna har också bekräftat att Hammarsten ägde en förmåga att övertyga omgivningen om sina idéer samt att han hade stort inflytande över Nobelkommitténs arbete. Hammarsten var tidigt skeptisk till att DNA var bärare av generna, och att han i sin utredning av Averys arbete 1954 beslöt att inte rekommendera Avery till ett Nobelpris omöjliggjorde det naturligtvis. Vid det laget hade Hammarsten i likhet med alla andra sannolikt accepterat DNA:s informationsbärande egenskaper som ett faktum. Vad som hänt om Hammarsten rekommenderat Avery till Nobelpriset detta år går naturligtvis inte att svara på, men hans tvekan är hur som helst avgörande för att vidare bedömning inte skedde.

Torbjörn Caspersson var den i Sverige som låg närmast frågorna i sin egen forskning. Han deltog inte i kommittéarbetet de aktuella åren, troligen för att han själv var själv aktuell för ett Nobelpris. Caspersson var internationellt respekterad, och som framkommit i intervjuerna var ingen i Sverige i bättre position att erkänna Averys resultat än han. Caspersson hade säkert kunnat bidra till att påverka opinionen och tidigarelägga accepterandet av resultaten på KI om han hade trott på dem och uttryckt detta. Efter att de hade accepterats omkring 1953 har dock inget framkommit som tyder på att Caspersson påverkat de faktiska resonemangen i kommittén. En viktig anledning

till Casperssons försiktighet i frågan kan stå att finna i hans bekantskap med Alfred Mirsky.

Alfred Mirskys roll som ledare av motståndet gentemot Avery i USA är väl beskriven, och resultat från både intervjuer och förstudien tyder på att han hade en central roll i den amerikanska debatten. Han bidrog säkert personligen till att accepterandet av DNA:s genetiska roll fördröjdes tidsmässigt. Utan tvekan hade Mirsky stort inflytande framförallt i USA men även bland professorerna på KI. Motstånd mot nya vetenskapliga rön leder även till en ökad bevisbörda. Han kan därför sannolikt även ha bidragit till att mycket av den forskning som ytterligare styrkte bevisen utfördes, vilket naturligtvis är positivt. Det finns vissa tecken, framförallt i förstudien, på att Mirsky dessutom skulle ha haft en direkt inverkan på Nobelkommitténs diskussioner av Avery. Hans bekantskap med Caspersson, och att han åtminstone någon gång varit på KI kan tyda på att så är fallet.

5.2.2. Organisationsförklaringar

Nobelkommittén består av enskilda aktörer men dess organisation och arbetsgång har som sådan också aspekter värda att lyftas fram. I intervjuerna har setts hur kommittén arbetar genom att ordinarie medlemmar såväl som adjungerade professorer driver och argumenterar för de kandidater som verkar inom deras respektive fält. Denna ”organisatoriska gång” är förmodligen en viktig förklaring av flera anledningar. Dels inför omröstningar, då de individuella professorernas argument ska övertyga deras kollegor om att ett ämne som de själva inte är fullt insatta i är viktigt. I det fallet blir den aktuella professorns personliga förmåga att övertyga och lägga fram argument avgörande för hela det fält han representerar. Men också då det bygger på att den professor som förväntas tala för ett visst pris faktiskt själv tror på sin kandidat, annars blir det väldigt svårt att konkurrera med mer övertygande kandidater från andra områden. Den första av dessa förklaringar är troligen inte aktuell i fallet Avery, då Hammarsten verkar ha haft stort inflytande i kommittén. Den andra förklaringen framstår som desto väsentligare då genetikforskning helt saknade mandat på KI och i Nobelkommittén. Nukleinsyreforskningen representerades av Hammarsten, som bevisligen inte ansåg Avery som prisvärdig. Sammanfattningsvis leder organisationen kring Nobelkommittén vid mitten av seklet till att ett visst forskningsområde är väldigt beroende av på vilket sätt och av vilka personer det företräds på KI och i Nobelkommittén. Beroende på dessa representanters personliga förmågor kan de olika forskningsfälten ges olika starkt inflytande.

Nobelkommittén har ett mycket välförtjänt gott rykte för att göra välmotiverade och genomtänkta val gällande vinnare av Nobelpriset. Ett starkt skäl till detta står naturligtvis att finna i själva organisationen av dess arbete. Dock kan det även hända att olika forskningsområden och kandidater hamnar lite mellan stolarna till följd av just organisationen. I den sista utredningen från 1954 rekommenderas inte Avery till priset mot bakgrund av att de fullständiga mekanismerna bakom transformationen inte var kända. Dubos skriver att upptäckten borde ha belönats i alla fall, då den var av fundamental betydelse även utan denna kunskap. Om kravet på fullständig kunskap om bakomliggande mekanismer är ett vedertaget arbetssätt i Nobelkommittén är en högst intressant fråga. I Averys fall spelade det sannolikt en stor roll för möjligheten till ett pris 1954.

Ett annat argument som lyfts fram är att Nobelkommittéerna arbetar långsamt och att det därför, som regel, måste gå många år mellan upptäckt och ett eventuellt Nobelpris. Det är naturligt att kommittén inte kan belöna en upptäckt om de inte är säkra på dess betydelse, men det finns också ett fåtal exempel på upptäckter som belönats på ett mycket tidigt stadium i Nobelprisets historia. Ett av de senaste kända är Joshua Lederberg, som 1958 fick Nobelpriset i fysiologi eller medicin det första året han nominerades. Som Reichard poängterar så genomgick kommittén stora förändringar under mitten av 1950-talet, vilket ytterligare skulle tala för att själva kommittéarbetet såväl som de individuella aktörerna spelade en väsentlig roll för vilka upptäckter som slutligen faktiskt belönades med ett pris.

Angående den sena utredningen av Avery i Kemikommittén 1956 är det sannolikt så som Norrby själv spekulerar, att de ville undersöka möjligheterna att ge priset till McCarty och MacLeod. Men också att de vid det laget förstått att det var en oerhört viktig upptäckt och att de av rädsla för att ha missat något väsentligt ville utföra en utredning. I det sammanhanget hade det varit intressant att studera tidigare nomineringar av Avery till Nobelpriset i Kemi och hur de behandlats.

Slutligen lämnas ett förslag från Nobelkommittén till Nobelförsamlingen varvid en omröstning faller avgörandet. Det hade förmodligen varit omöjligt för en representant i Nobelförsamlingen att vid det sammanträdet förespråka ett pris till Avery eftersom han inte bedömts prisvärdig vid kommitténs tidigare utredning.

5.2.3. Strukturförklaringar

En av de viktigaste strukturer som kan tänkas ha påverkat utgången i Nobelkommittén är paradigmet om proteiner såsom bärare av de ärftliga anlagen. Som setts i arbetet hade paradigmet fortsatt stor inverkan på många biokemister och vetenskapsmän även efter det att Avery, McCarty och MacLeods studie publicerades 1944. I intervjuerna har nämnts ett starkt psykologiskt motstånd mot de nya rönen, samt flera förutfattade meningar om att proteiner var bärare av de ärftliga anlagen. Det råder inga tvivel om att denna invanda tankevärld var stark nog att fördröja det breda accepterandet av Avery och hans kollegors resultattolkning 1944. Den viktiga frågan i förhållande till ett eventuellt Nobelpris är naturligtvis om paradigmskiftet hade ägt rum i Sverige vid tiden för Averys död 1955. Som setts i delstudie 1 skedde troligen skiftet 1953 eller senast 1954, och då med en närmast ”religiös” omfattning. Paradigmet skulle således kunna användas som en förklaring till varför Avery inte fick något Nobelpris fram till och med 1953. Att priset uteblev 1954, och även det teoretiskt möjliga 1955, vilket uppenbarligen är ett väldigt kort tidsspänn, kan dock inte tillfredsställande förklaras enbart utifrån denna modell. Motståndet som fanns gentemot DNA som informationsbärande molekyl bildar även en egen sorts struktur, som tangerar paradigmförklaringen men som också kan innehålla andra aspekter. Att DNA betraktades som en tråkig molekyl med sina förmodat repetitiva fyra baser kan antas ha spelat ut sin roll i och med paradigmskiftet. Att ledande internationella biokemister tog sådan häftig strid i slutet av fyrtioalet fanns dock troligen kvar i minnet hos ledamöterna i Nobelkommittén även vid mitten av femtioalet, och kan kanske ha lett till ett ökat beviskrav i rädsla för att ta ett felaktigt beslut. Att det skulle finnas en intern konkurrens mellan olika medicinska discipliner såsom bakteriologi och biokemi kan vara en delförklaring till motståndet som väcktes i främst USA. Men att denna konkurrens skulle ha smittat av sig till Nobelkommittén på Karolinska Institutet i fallet Avery är mindre troligt, då båda dessa discipliner där fanns representerade.

En tänkbar invändning är att konkurrensen från andra Nobelpriskandidater var för stark de aktuella åren. 1954 belönades Enders, Weller och Robbins för deras framgångsrika odling av poliovirus. Det är en uppenbart stark prisgrupp, och dess samtida aktualitet i förhållande till Averys är svår att svara på. Dock var Nobelkommitténs förslag till församlingen ett annat detta år. Den föreslagna kandidaten var Vincent du Vigneaud, vilken ändrades vid sittande bord av Nobelförsamlingen.^[23] Du Vigneaud fick sedan Nobelpriset i Kemi året därefter. Enligt Reichards artikel var även Torbjörn Caspersson en stark kandidat de aktuella åren liksom Hugo Theorell som

fick priset 1955. Då Avery inte betraktades som en prisvärdig kandidat var han ändå inte med i de slutliga diskussionerna dessa år, och påverkades således inte av hur starka de övriga kandidaterna var.

Rockefellerinstitutet har beskrivits som en av de platser som motståndet mot Averys resultat utgick ifrån. En av de huvudsakliga bidragsgivarna till verksamheten på KI efter andra världskriget var Rockefeller Foundation. Både Caspersson och Hammarsten har i intervjuerna förklarats ha haft höga anslag från denna stiftelse. Om ekonomiska begränsningar på detta sätt skulle kunna ha spelat en roll i sammanhanget är dock svårt att uttala sig om. För att överhuvudtaget kunna spekulera i detta, behöver förutsättningar för ekonomiskt stöd från RF redas ut, såväl som deras eventuella vetenskapliga rådgivare och förhållandet mellan dem och Rockefellerinstitutet.

En intressant jämförelse med det tunga motståndet gentemot DNA som bärare av ärftligheten, är den fyrtio år senare upptäckten av prioner som infektiösa proteiner. Detta möttes med liknande, fast omvända argument. Det sades då att proteiner inte kan vara infektiösa i sig själva utan att det undersökta provet måste ha varit kontaminerat med DNA eller RNA, eftersom alla tidigare kända infektiösa agenter kännetecknats av detta. Stanley B. Prusiner, som belönades med Nobelpriset i fysiologi eller medicin för upptäckten av prioner 1997, har skrivit en gemensam artikel tillsammans med Maclyn McCarty där de framhåller likheterna som sammanbinder de två upptäckterna.^[53] Prusiner och McCarty belönades båda två med *the Lasker Award* 1994.

I den ursprungliga frågeställningen på sidan 10 nämndes tre tänkbara förklaringar till Averys uteblivna Nobelpris. Den första var att hans idéer och resultat inte accepterades brett i Sverige förrän efter hans död 1955. Det stämmer inte, vilket detta arbete har visat. Senast under våren 1954 borde det ha stått utom allt rimligt tvivel att resultaten var riktiga. Att det uteblivna priset berodde på interna motstridigheter i Nobelförsamlingen är förmodligen inte heller sant, då inget framkommit som tyder på att någon i varken Nobelförsamlingen eller Nobelkommittén talat för ett pris till Avery. Detta talar även emot den tredje och sista förklaringen, att konkurrensen om priset var för stark de aktuella åren.

Vilka förklaringar framstår då sammanfattningsvis som mest trovärdiga? Bland Reichards slutsatser fanns att Avery inte hade kunnat betraktas som en seriös kandidat till Nobelpriset före 1952/1953. Detta stämmer någorlunda överens med förklaringen om proteinparadigmet, som kan motivera varför Avery inte tilldelades något pris fram till och med 1953. Därefter spelar Nobelkommitténs organisation en allt viktigare roll. På grund av organisationen ges Einar Hammarsten en nyckelroll i Averys fall,

vilket förmodligen utgör den viktigaste förklaringen de sista åren. Hammarsten som med sin egen forskningsbakgrund tilldelas uppgiften att utreda och tala för de nukleinkemiska prisen, i kombination med sin förmåga att övertyga och sitt inflytande över kommittéarbetet, föranleder mig också att dra samma slutsats som Reichard gjorde i sin artikel: Om Hammarsten hade velat, hade han med stor sannolikhet kunnat få igenom ett pris till Avery 1954. Om anledningen till Hammarstens tvekan i sin utredning 1954 enbart kan förklaras av att de fullständiga mekanismerna bakom transformationen saknades är oklart. Troligen påverkades han av flera av de ovan redovisade förklaringarna.

Med all säkerhet hade Avery stått med i Nobelprisets historia om han levt några få år till. Det förklaras både av den vidare forskning som skedde, och som ytterligare befäste riktigheten i hans slutsatser 1944, samt av de förändringar som under samma period skedde i Nobelkommittén.

5.3. Studiens uppbyggnad och reliabilitet

Det material som huvudsakligen använts i studien är individers personliga minnen kring DNA:s historia i Sverige. En styrka med intervjuerna är att personerna som intervjuats faktiskt bidragit med sina personliga erfarenheter angående den aktuella tiden. Då acceptandet av DNA:s genetiska egenskaper skedde som en subjektiv process, är det värdefullt att använda sig av just intervjuer och självbiografier. Gällande Averages uteblivna Nobelpris skulle naturligtvis den bästa källan ha varit någon av de då aktiva medlemmarna i Nobelkommittén. Då ingen av dessa lever idag, är det ändå värdefullt att träffa personer som dels kände flera av dessa personer, dels var i början av sina forskningskarriärer vid den tiden. Detta för att bevara ett förstahandsperspektiv. Händelserna och attityderna i Sverige vid denna tid finns tidigare inte dokumenterade, och riskerar annars att falla i glömska.

Intervjuerna rör händelser som ligger långt tillbaka i tiden vilket självfallet är problematiskt. Studiens reliabilitet har av den anledningen försökt stärkas genom att samma frågemanus har använts vid alla intervjuer. Intervjuerna har trots detta uppvisat stor variation i både längd och exakta frågeformuleringar. En ökad reliabilitet kunde möjligen ha uppnåtts vid exempelvis en skriftlig enkät. Dock har de personliga intervjuerna den fördelen att mer uttömmande svar ges och att relevanta följdfrågor kan ställas. För att stärka studiens generaliserbarhet hade det vidare varit önskvärt att träffa fler personer med relevant anknytning till de aktuella åren. Nukleinsyreforskning var

dock ett väldigt litet forskningsområde vid denna tid jämfört med idag, och bland dem som var aktiva vid seklets mitt är det ett begränsat urval som idag finns tillgängligt.

Delstudie 2 har begränsats till inomvetenskapliga förklaringar, vilket utelämnar tänkbart viktiga aspekter såsom exempelvis politik, andra världskrigets inverkan och mer ingående psykologiska förklaringar. Det utomvetenskapliga perspektivet har dock valts bort, dels mot bakgrund av att projektet görs inom ramen för en naturvetenskaplig utbildning, dels på grund av arbetets begränsade omfattning. Slutligen är det också troligt att förklaringsmodellerna skulle ha kunnat fördjupas om det hade varit möjligt att ur ett förstahandsperspektiv studera utredningarna som gjordes om Avery i Nobelkommittén. En ansökan om tillstånd att studera Nobelkommitténs arkiv avslogs inför projektets början.

5.4. Förslag på vidare forskning

Inför vidare studier, med samma ingång i ämnet, kan studiens urval breddas med både intervjuobjekt och tryckt litteratur. Bland förslagen på relevanta personer som framkommit under arbetets gång, men som aldrig närmades med en förfrågan finns: professorerna Charles Kurland, Ulf Pettersson och Lore Zech vid Uppsala Universitet och professor Anders Ehrenberg vid Stockholms Universitet. För att belysa utomvetenskapliga aspekter av skeendet kan sannolikt stor hjälp ges av historiker som studerar denna tid. Bland dessa finns Olof Ljungström vid KI och Anna Tunlid vid Lunds Universitet. En forskningsgren som har lämnats utanför detta arbete är den klassiska genetiken i Sverige under 1940- och 1950-talet. Den var inte representerad på KI, men dess förhållningssätt till resultaten från nukleinsyrestudierna kan säkert ytterligare belysa den svenska attityden under denna tid. Mot bakgrund av den sena utredningen som gjordes om Avery i Kemiprisets Nobelkommitté hade det varit intressant att studera Averys nomineringshistoria till Kemipriset och hur han värderats där vid eventuella tidigare utredningar. Maclyn McCarty och Colin MacLeod levde till 2005 respektive 1972 och kan möjligtvis ha behandlats som tänkbara kandidater till Nobelpriset efter Averys död. Framtida studier av detta i arkiven kan därför vara av intresse.

Erkännanden

Ett stort tack först och främst till alla som har ställt upp på intervjuer samt till mina handledare Paul Sjöblom och Carl Johan Sundberg. Professor Anders Bány har hjälpt till med personkontakter och idéer. Henrik Lindén på Nobelmuseets bibliotek har hjälpt till vid beställning av specifika böcker och artiklar. Charlotta Dahlborg på KI har gett goda råd inför intervjuerna. Elise och Folke har bistått med tid och kärlek.

Referenser

- 1 Uddenberg, N., (2003) *Idéer om livet: en biologihistoria*. Bd II. Natur och Kultur., Stockholm, pp.55–60.
- 2 Morgan, T.H., (1934) *The relation of Genetics to Physiology and Medicine*. In: *Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1922–1941*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. Published in 1999, Singapore, pp. 313–328. Also in: *Les Prix Nobel 1933*.
- 3 Dahm, R., (2008) *Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research*. *Human Genetics*. Jan:122(6):565–81.
- 4 Lagerkvist, U., (1995). *The two Hammarstens and nucleic acids*. *Int. J. Dev Biol.* 39:671–673
- 5 Griffith, F., (1928) *The significance of pneumococcal types*. *Journal of Hygiene* 27:113–159.
- 6 Avery O.T., MacLeod C.M., and McCarty M. (1944) *Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III*. *J. Exp. Med.* 79, 137–158.
- 7 McCarty, M., Avery, O. T., (1946) *Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. II. Effect of desoxyribonuclease on the biological activity of the transforming substance*. *J. Exp. Med.* 83:89–96.
- 8 Boivin, A., (1947) *Directed mutation in Colon Bacilli, by an Inducing Principle of Desoxyribonucleic Nature: Its meaning for the General Biochemistry of Heredity*. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 12, 7–17.
- 9 Chargaff, E., (1950) *Chemical specificity of Nucleic acids and the mechanism of their enzymatic degradation*, *Experientia*, 6, 201–209.
- 10 Hotchkiss, R. D., (1951) *Transfer of Penicillin Resistance in Pneumococci by the Desoxyribonucleate Derived from Resistant Cultures*. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 16, 457–460.
- 11 Hershey A.D., Chase M. (1952) *Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage*. *J. Gen. Physiol.* 36, 39–52.
- 12 Watson, J.D., Crick F., (1953) *A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid*. *Nature*. 171:737–738
- 13 *Nomination Database – Nobel Prize in Physiology or Medicine 1901–1951*. <http://nobelprize.org/nomination/medicine/database.html>
- 14 Liljestrand, G., (1962) *The prize in physiology or medicine*. In: *Nobel, the man and his prizes*. 2:nd edition. Elsevier, Amsterdam, pp. 280–281.
- 15 Liljestrand, G., (1972) *The prize in physiology or medicine*. In: *Nobel, the man and his prizes*. 3:nd edition. American Elsevier Publishing Company, inc., New York, pp. 199–201.

- 16 Caspersson, T., (1960) Medicinsk Cellforskning och Genetik. In: Karolinska Mediko-Kirurgiska Institutets historia 1910–1960. Del III:1 Forskning och undervisning inom olika ämnen, pp. 209–222.
- 17 Caspersson, T., Hammarsten, E., Hammarsten H., (1935) Interactions of proteins and nucleic acid. Transactions of the Faraday Society 31:367–389.
- 18 Kuhn, T. S., (1970) The Structure of Scientific Revolutions. 2:nd edition. The University of Chicago press, Chicago.
- 19 Olby, R., (1972) The path to the double helix. The Macmillan press ltd., London, pp. 204.
- 20 Kay, Lily, E., (1993). The molecular vision of life. Oxford University Press Inc., New York, pp. 104.
- 21 Dubos, R. J., (1976) The Professor, the Institute, and DNA. The Rockefeller University Press, New York, pp.144–145.
- 22 Deichmann, U., (2004) Early responses to Avery et al.'s paper on DNA as hereditary material. Historical Studies in the Physical and Biological Sciences. 34:207–232.
- 23 Norrby, E., (2008) Nobel Prizes and the emerging virus concept. Arch. Virol. 153:1109–1123.
- 24 Stent, G., (1972) Prematurity and uniqueness in scientific discovery. Scientific American. 227:84–93.
- 25 Feldman, B., (2000) The Nobel Prize. Arcade Publishing, Inc., New York, pp. 256.
- 26 Dubos, (ref. 21) pp.145.
- 27 Olby, (ref. 19) pp.190–193.
- 28 Szybalski, W., (2000). In Memoriam: Alfred D. Hershey (1908–1997). In: Stahl, F.W. (ed), We can sleep later. Alfred D. Hershey and the origins of molecular biology. Cold spring Harbor Laboratory press, New York, pp. 20.
- 29 Reichard, P., (2002) Oswald T. Avery and the Nobel Prize in Medicine. Journal of Biological Chemistry. 16:13355–62.
- 30 Jacobsen K., J. (1993) Intervju. Hans Reitzels Forlag, Köpenhamn.
- 31 Morrissey, C.T., (1987) The two-sentence format as an interviewing technique in oral history fieldwork. Oral History Review 15:43–53.
- 32 McCarty, M., (1985) The Transforming Principle. W. W. Norton & Company, Inc., New York, pp.143
- 33 Ibid., pp.186–187.
- 34 Ibid., pp.215–216.

- 35 Monod, J., (1971) *Chance and Necessity*. Translation: Austryn Wainhouse. Penguin books., St Ives, pp.104.
- 36 Watson, J. D., (1968) *The Double Helix*. A Norton critical edition. Edited by Gunther Stent 1980. W. W. Norton & Company, Inc., New York, pp.12–13.
- 37 Wilkins, M., (2003) *The third man of the double helix*. Oxford University Press Inc., New York, pp.114–115.
- 38 *Ibid.*, pp.92.
- 39 *Ibid.*, pp.185–186.
- 40 Crick, F., (1989) *What Mad Pursuit*. Weidenfeld & Nicholson, London, pp.36–38.
- 41 *Ibid.*, pp.76–77.
- 42 Perutz, M., (1998) *I wish I'd made you angry earlier*. Cold Spring Harbor Laboratory press, New York, pp.183–186.
- 43 *Ibid.*, pp.187
- 44 Luria, S.E., (1984) *A Slot Machine, A Broken Test Tube*. Harper & Row, Publishers, New York, pp.87.
- 45 Jacob, F., (1987) *Den inre gestalten*. Översättning: Anna Pyk. Brombergs bokförlag AB, Stockholm, pp.274.
- 46 Dubos, (ref. 21) pp.148.
- 47 *Ibid.*, pp.154.
- 48 McCarty, (ref. 32) pp.218.
- 49 Watson, (ref. 36) pp.12–13.
- 50 Dubos, (ref. 21) pp.159.
- 51 Perutz, (ref. 42.) pp.186–187.
- 52 McCarty, (ref. 32) pp.218.
- 53 Prusiner, S.B., McCarty, M., (2006) *Discovering DNA Encodes Heredity and Prions are Infectious Proteins*. *Annu. Rev. Genet.* 40:25–45.

Appendix – Frågemanus till intervjuer

Om tidig nukleinsyreforskning i Sverige/KI

- Sedan åtminstone 1920-talet bedrevs forskning på nukleinsyror på KI, innan man kände till dess egenskaper för ärftligheten. När kom Du för första gången i kontakt med forskning kring nukleinsyror?
- Två personer som i litteraturen återkommer som tongivande inom den tidiga nukleinsyreforskningen på KI är Torbjörn Caspersson och Einar Hammarsten. Har Du arbetat med/interagerat med/träffat/kände någon av dessa? Kan du beskriva dem och deras arbete?

Om reaktioner på Averys publikation 1944 och därefter

- 1944 publicerades Oswald T. Averys, McCartys och MacLeods studie av DNA-transformation. Hur minns Du reaktionerna kring dessa resultat?
- Varför tror Du reaktionerna blev som de blev?

Om skiftet i synen på DNA som bärare av den genetiska informationen

Innan de ärftliga egenskaperna hos DNA accepterades av vetenskapvärlden, kan man i litteraturen utläsa att det var vetenskaplig konsensus att det var proteinerna i kromosomerna som var bärare av de ärftliga anlagen. Detta har kommit att kallas ett proteinparadigm.

- Hur minns Du övergången från detta paradigm till accepterandet av DNA som bärare av de ärftliga anlagen?
- Skulle Du kunna säga en specifik tidpunkt/studie som slutligen betydde övergången till det nya paradigmet?
- Upplevde Du en skillnad mellan Sverige/Internationellt i övergången till det nya paradigmet?
- Upplevde Du en skillnad/konflikt kollegor emellan i Din vetenskapliga omgivning gällande synen på de nya egenskaperna som tillskrevs DNA?
- Fanns det någon/några som bevarade proteinparadigmet starkare än andra på KI/i Sverige?
- Vad betydde det slutliga accepterandet av DNA:s egenskaper för den praktiska forskningsverksamheten i form av anslag, resurser etc.?

Om ett Nobelpris till Avery

- Avery dog 1955 utan att ha tilldelats Nobelpriset. Hur ser Du på att Avery inte belönades med ett Nobelpris för sin upptäckt?
- Varför tror Du att Nobelförsamlingen beslutade att inte belöna honom?
- Har Du hört någon som satt i Nobelförsamlingen vid denna tid prata om diskussionerna kring Avery?
- Avery hade på Rockefellerinstitutet en kollega vid namn Alfred E. Mirsky, som av flera källor sägs ha starkt bestridigt Averys resultat i många år efter det att resultaten publicerades. Känner Du till honom?
- Känner Du till om det fanns någon koppling mellan Mirsky och KI?
- Peter Reichard skriver i sin artikel om Avery att det från 1953 borde ha stått klart för alla att Averys slutsats var rätt. 1953 belönades Krebs och Lipmann för sina upptäckter av citron-syra-cykeln och Coenzym A. 1954 belönades Enders/Weller/Robbins för odling av poliovirus. 1955 belönades Hugo Theorell för studier av oxidationsenzymer. Alla dessa upptäckter är uppenbart värdiga av ett Nobelpris. Har Du möjlighet att värdera dessa upptäckter, med dåtidens glasögon gentemot ett eventuellt pris till Avery?

NOBEL MUSEUM OCCASIONAL PAPERS är en skriftserie för forskning som bedrivs vid eller har anknytning till Nobelmuseet i Stockholm.

NOBEL MUSEUM OCCASIONAL PAPERS presents research from the Nobel Museum in Stockholm, Sweden.

1. Margrit Wettstein, *Escape to life: Nelly Sachs' alienation and exile in 20th century Sweden* (2005).
2. Peter Zander, *"Til allmän bequämlighet": Om Stockholms börshus plats i det offentliga rummet under tre århundraden* (2005).
3. Gustav Källstrand, *Forskning och vetenskap: Aspekter på naturvetenskapen i offentligheten i samband med Nobelprisen i fysik och kemi 1903* (2007).
4. *Medicinhistoria idag: Perspektiv på det samtida svenska forskningsfältet* (2007).
5. Göran Nilzén, *Familjen Nobel: En svensk industridynasti. Översikt över arkivalier i Stockholm, Uppsala och Lund* (2007).
6. Gustav Källstrand, *En plats som orakel. Kring Nobelpristagaren Svante Arrhenius död och begravning* (2009).
7. Aron Ambrosiani, *Rektor Lennmalms förslag. Om 1918–1921 års diskussioner kring ett Nobelinstitut i rasbiologi vid Karolinska institutet* (2009).
8. Gustav Bohlin, *Svenska förhållanden kring accepterandet av DNA som bärare av genetisk information – eventuell förklaring till ett uteblivet Nobelpris* (2009).