

## Генетический анализ волос Людвиг ван Бетховена

**В 1802 году Людвиг ван Бетховен пожелал, чтобы после его смерти болезнь, которая принесла ему немало страданий, была описана и обнаружена. С тех пор было немало предположений и гипотез, основанных на различных данных. А в новой работе авторы при помощи анализа ДНК прядей волос, как считалось, принадлежащих Бетховену, но с различной и по-своему интересной историей, попытались понять истоки проблем со здоровьем композитора. В ходе работы выяснились интересные подробности, как о здоровье Людвиг ван Бетховена, так и о его происхождении, что добавляет интриги к истории этого известного человека. Вплоть до вопроса: а точно ли Людвиг был из рода Бетховенов?**

26 марта 1827 года в Вене, Австрийской империи, скончался немецкий композитор, пианист и дирижёр Людвиг ван Бетховен, а на следующий день двое его соратников обнаружили несколько документов, хранившихся в потайном отделении его письменного стола, в том числе и необычное письмо-завещание, написанное в октябре 1802 года и адресованный его братьям Карлу и Иоганну, которое известно как Хайлигенштадтское завещание. В нем Бетховен признался, что страдал от прогрессирующей потери слуха и в этом мире его удерживает лишь искусство. А также он просил своих братьев, чтобы его любимый врач, доктор Иоганн Адам Шмидт (1759–1809), если будет жив, описал его болезнь и предал гласности. И хотя Бетховен пережил Шмидта на 18 лет, были попытки определить наиболее вероятные причины различных жалоб Бетховена на здоровье. Такие исследования основывались главным образом на документальных источниках, включая письма Бетховена, дневники и сборники бесед, а также рассказы современников Бетховена, включая заметки врачей и отчет о вскрытии с описанием скелетного материала после эксгумаций в 1863 и 1888 годах. Кроме того, были проведены анализы тканей, которые, как утверждалось, принадлежали Бетховену, включая токсикологические анализы волос неизвестной аутентичности и палеопатологические и токсикологические исследования фрагментов черепа, по крайней мере, два из которых являются недостоверными.

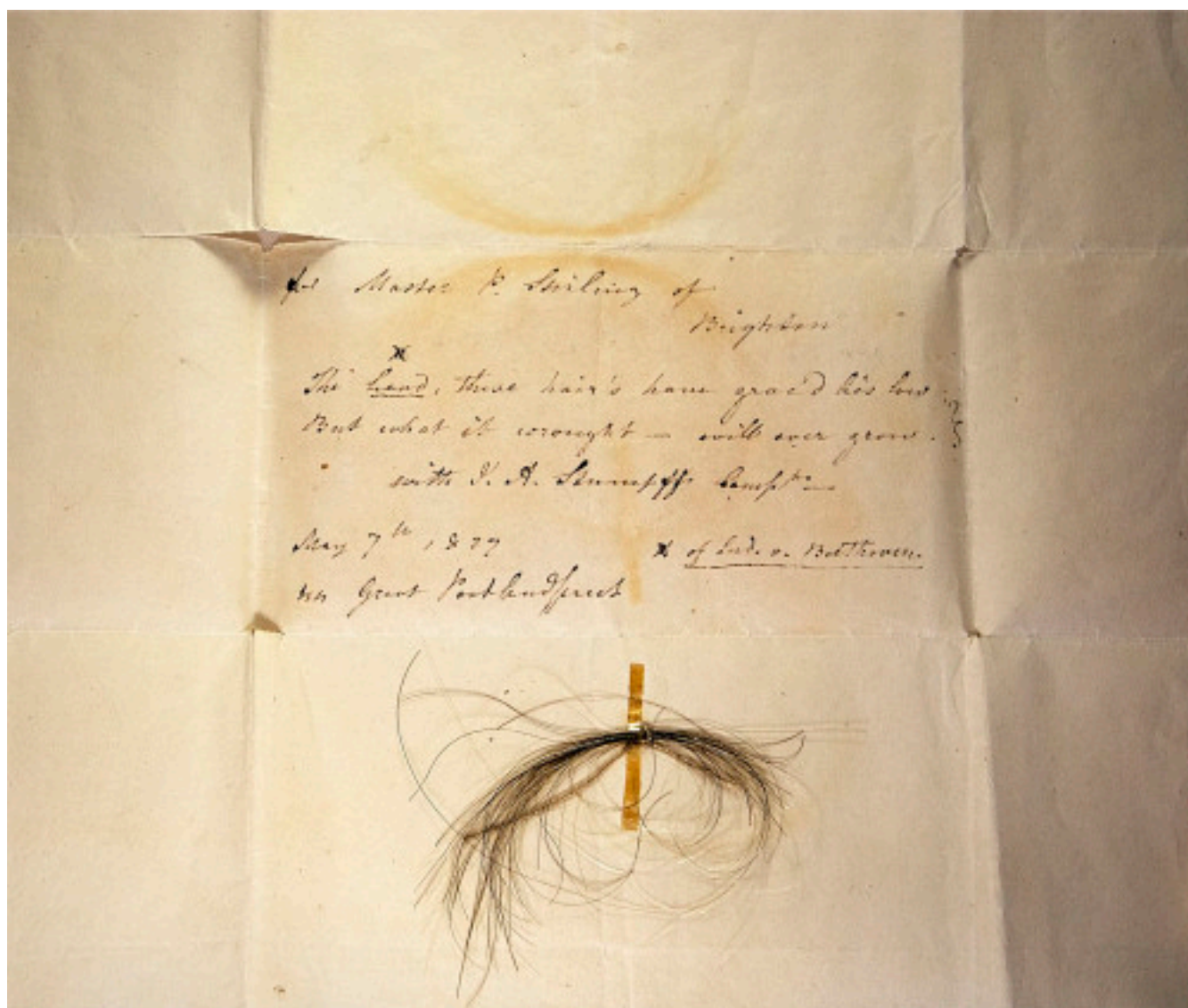
Источники свидетельствуют о ряде жалоб на здоровье различной степени тяжести, которые влияли на жизнь и карьеру Бетховена. В первую очередь среди них были двусторонняя, поздняя, прогрессирующая и преимущественно нейросенсорная форма тугоухости и хронические проблемы с желудочно-кишечным трактом. А ближе к концу жизни Бетховена, летом 1821 года у него начали проявляться симптомы заболевания печени, когда произошел первый из по меньшей мере двух приступов желтухи, кульминацией которых стала смерть композитора, считавшаяся наиболее вероятной из-за цирроза печени. Есть некоторые противоречивые свидетельства о злоупотреблении алкоголем, что является известным фактором риска цирроза печени. В дополнение к трем разным заболеваниям, у Бетховена в течение жизни проявлялись и другие симптомы, соматические и, возможно, также психологические.

Геномное исследование волос Бетховена, проведенное международным коллективом палеогенетиков, было направлено на выяснение возможных генетических причин его болезней. В статье, опубликованной в журнале *Current Biology*, авторы ограничились тремя областями соматических заболеваний, которые доминируют в медико-биографической литературе, поскольку они представляют собой основные ограничения здоровья Бетховена и широко задокументированы в отчетах самого композитора, а также в отчетах его современников и врачей. Для анализа ДНК исследователи использовали восемь прядей волос, предположительно принадлежащих Бетховену. Они названы по фамилии людей, в чьем распоряжении оказались: локонами Хиллера, Штумпфа, Мюллера, Берманна, Хальма-Тайера, Мошелеса, Крамолини-Брауна и Кесслера.

Сначала из этих восьми прядей генетики выделили митохондриальную ДНК. Оказалось, что в пяти образцах она идентична и принадлежит к гаплогруппе H1b1+16,362C с характерными мутациями C16 и 176T. Эти же образцы волос продемонстрировали кариотип XY, следовательно, принадлежали мужчине. Все свидетельствует о том, что эти пять образцов волос происходят от одного индивида или же от монозиготных близнецов. Характерные повреждения ДНК в этих образцах указывает на их возраст – начало XIX века.

Из двух оставшихся прядей волос, одни, именуемые «локоны Хиллера», вообще были женскими, а мужская линия R1a-Z283 прижизненного обладателя локонов Крамолини-Брауна, не совпадала ни с одним образцом с более безупречной историей хранения.

Таким образом, по результатам предварительных анализов для полногеномного секвенирования авторы выбрали локон Штумпфа, ДНК в котором было наиболее сохранной.



Локон Штумпфа, из которого был секвенирован геном Бетховена (Begg, et al., 2023)

### Подлинность генома Бетховена

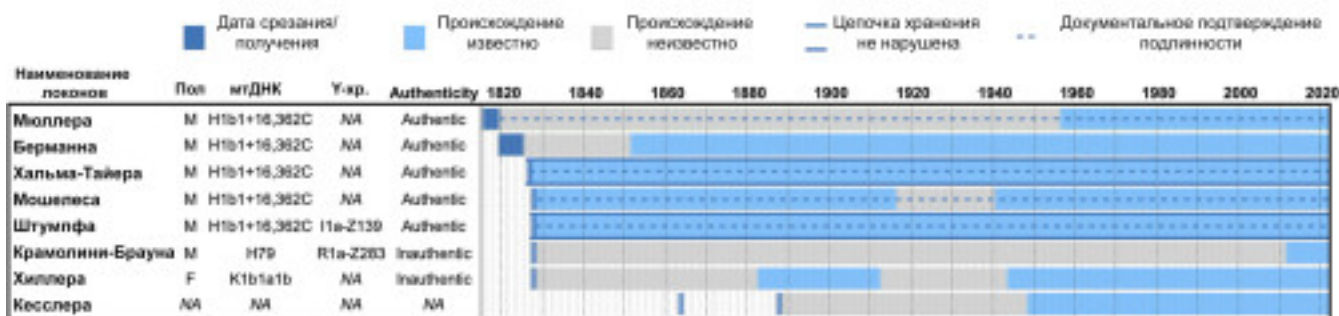
В подтверждение тому, что в анализе ДНК принимали участие волосы именно Людвиг ван Бетховена, авторы приводят четыре довода:

- Во-первых, документальные свидетельства, подтверждающие подлинность этих пяти прядей волос, очень убедительны. В частности, задокументировано, что локон Хальма-Тайера был подарен в 1826 году самим Бетховеном коллеге-композитору Антону Хальму и его жене. Затем Хальм подарил его музыковеду и автору биографии Людвиг ван Бетховена Александру Уилоку Тайеру в 1859 году, и он оставался у семьи Тайеров в Соединенных Штатах до тех пор, пока член Американского общества Бетховена Кевин Браун не приобрел его в 2017 году для этого общества, которое в последствии и предоставило его образец для данного исследования.

Похожим образом, после смерти Бетховена в 1827 году, друг семьи Иоганн Штрайхер, действовавший от имени Иоганна Шикха, который организовывал похороны Бетховена, отправил прядь волос владельцу лондонской фабрики по производству арф Иоганну Штумпфу в Лондон, который в течение месяца отправил её Патрику Стирлингу, члену известной шотландской семьи музыкальных покровителей. После чего волосы были проданы Кевину Брауну на аукционе Сотбис в 2016 году с документом, подписанным Штумпфом и в Сотбис описали локон как «перешедший к нынешним владельцам по прямой линии». После чего образец также стал доступен исследователям. Важно, что именно эта прядь волос послужила авторам исследования источником для секвенирования генома Бетховена с высоким покрытием.

Но также стоит отметить, что существуют и пробелы в истории локонов Мюллера, Берманна, и Мошелеса, но они имеют документально подтвержденное происхождение в 19 веке.

- Во-вторых, истории этих прядей волос, за одним небольшим исключением, независимы друг от друга. Исключением является то, что пряди волос Берманна и Хальма-Тайера были скреплены в рамке для фотографий, когда они принадлежали Тайеру. Кроме того, нет никаких исторических возможностей для того, чтобы пряди волос были перепутаны, объединены, загрязнены или заменены друг другом. Пряди волос Берманна и Мошелеса не могли иметь общего источника, более позднего, чем сам Бетховен, поскольку хронологические пробелы в их документации не пересекаются. Тем не менее, все эти пять, почти полностью независимых, прядей волос, две из которых с безупречным происхождением, ещё две с хорошим и одна со средним, генетически идентичны.
- В-третьих, два локона волос, которые генетически не совпадают с пятью соответствующими локонами, не только не совпадают друг с другом, но и имеют более слабую подтверждающую документацию, чем схожие локоны. Хотя подлинный локон Крамолини может существовать, прядь волос, известная как локон Крамолини-Браун, не имеет надежной документации до 2012 года. В контексте локона Хиллера, принадлежащего, как оказалось, женщине еврейского происхождения, стоит отметить, что Софи Лайон, жена сына Фердинанда Хиллера, Пола, как раз была еврейкой. Но это совпадение требует дополнительных исследований. Однако интересно, что этот локон достался одному датскому врачу в портовом городе Гиллелалайе, Дании, от неизвестного еврейского беженца которому тот помогал переправиться в Швецию в поисках безопасности в октябре 1943 года. Примечательно, что как раз медальон с этими женскими волосами был предметом бестселлера «Волосы Бетховена» Рассела Мартина, опубликованного в 2000 году, по которому в 2005 году был снят документальный фильм. Кстати это в этих волосах, как сообщалось, уровень свинца превышал норму во много раз.
- В-четвертых, очень трудно представить сценарий, по которому пять отдельных прядей волос, приписываемых Бетховену, могли быть от другого человека. Любая мошенническая манипуляция с прядями волос и документацией должна была бы предшествовать знаниям о том, что из волос могут быть получены генетические данные.
- 

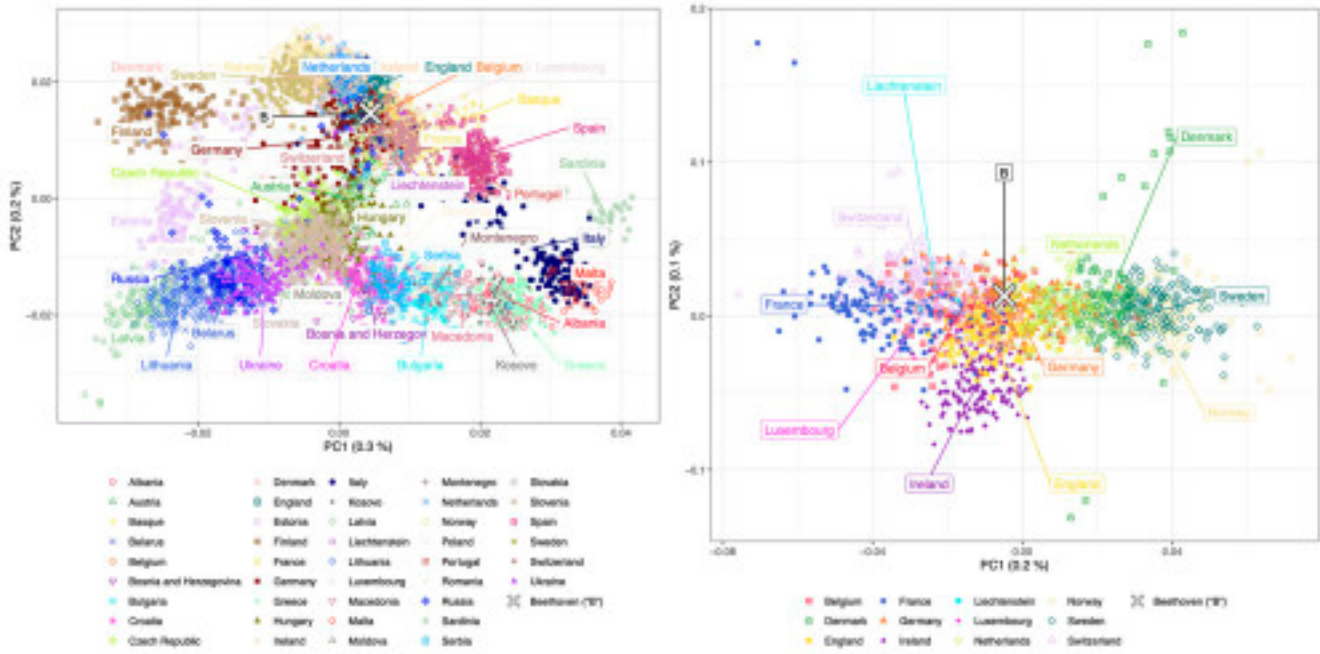


Краткая информация о происхождении образцов волос, изученных в работе (по Begg, et al., 2023, перевод А.Личмана).

### ДНК Людвиг ван Бетховена в контексте популяций

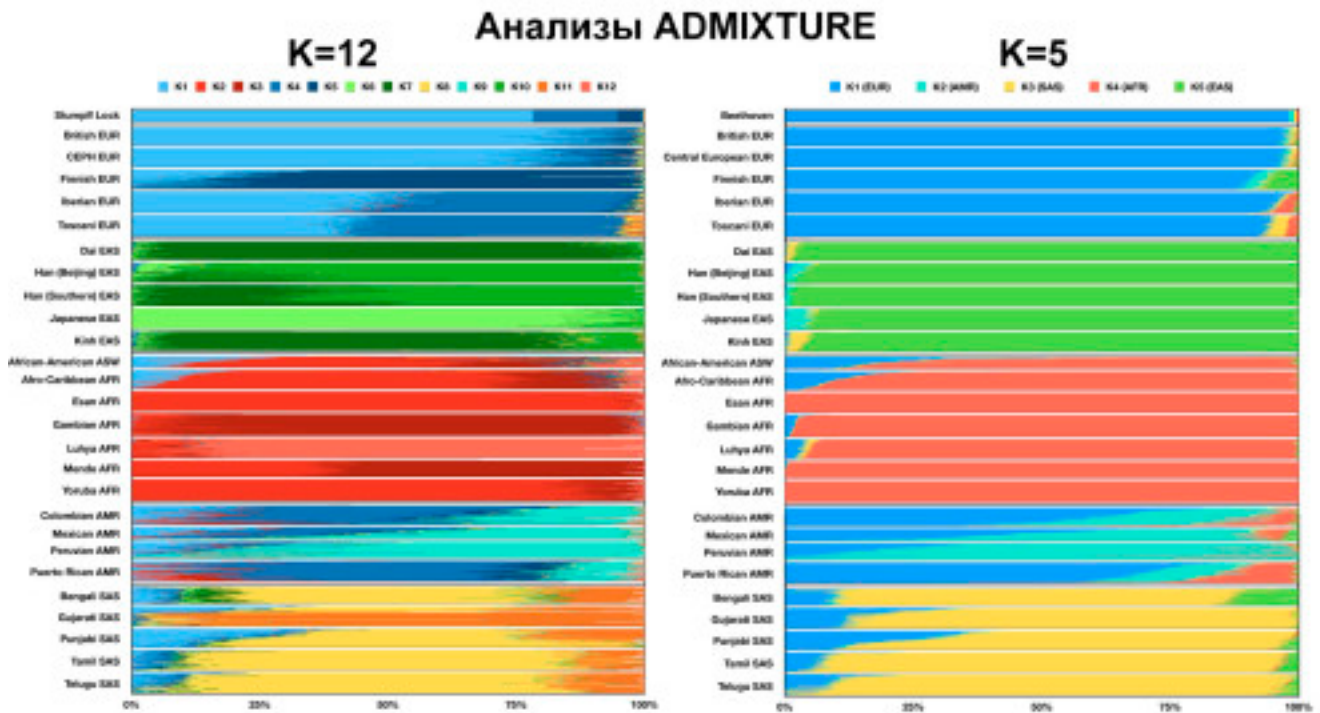
На графике анализа главных компонент образец ДНК композитора из локона Штумпфа, группируется с современными немцами.

## Анализ главных компонент



По Vegg, et al., 2023, перевод А.Личмана.

А анализ предковых компонентов методом ADMIXTURE показал, что предки Бетховена более чем на 99% были европейцами.

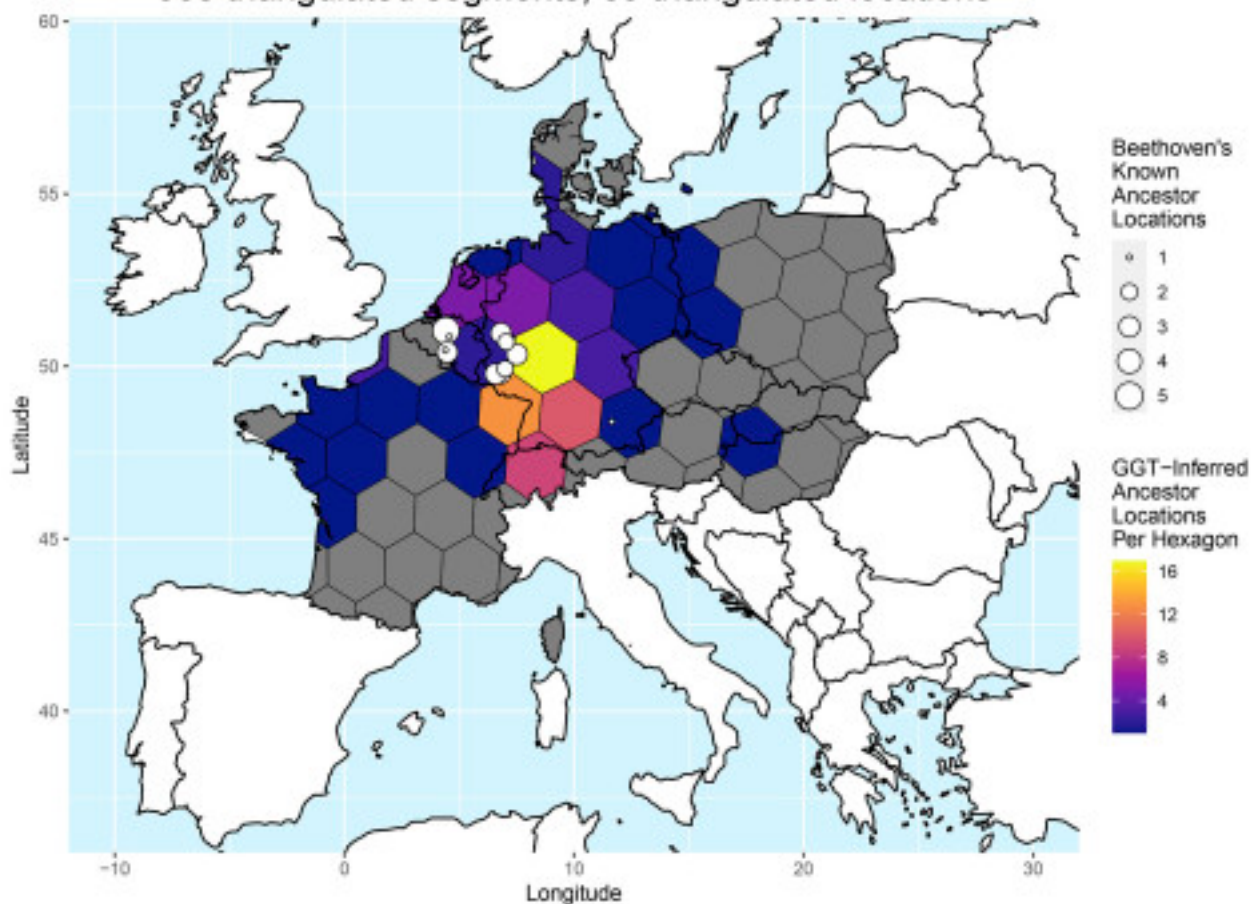


По Vegg, et al., 2023, перевод А.Личмана.

Географическая кластеризация 665 клиентов компании FamilyTreeDNA, которые имеют общие с Бетховеном участки аутосомной ДНК идентичные по происхождению (IBD)  $\geq 6$  сМ, и применение нового метода для анализа топонимов, задокументированных в их генеалогических записях, помогли авторам обнаружить сильную географическую связь с Рейном и с территорией современной земли Северный Рейн-Вестфалия в Германии. При этом, к сожалению, не было обнаружено каких-либо близких, по происхождению с Бетховеном людей из доступных баз, хотя гаплогруппа Y-хромосомы Бетховена I1a-Z139 довольно широко распространена в Европе.

## Геогенетическая триангуляция местонахождений вероятных аутосомных предков Бетховена

665 triangulated segments; 89 triangulated locations

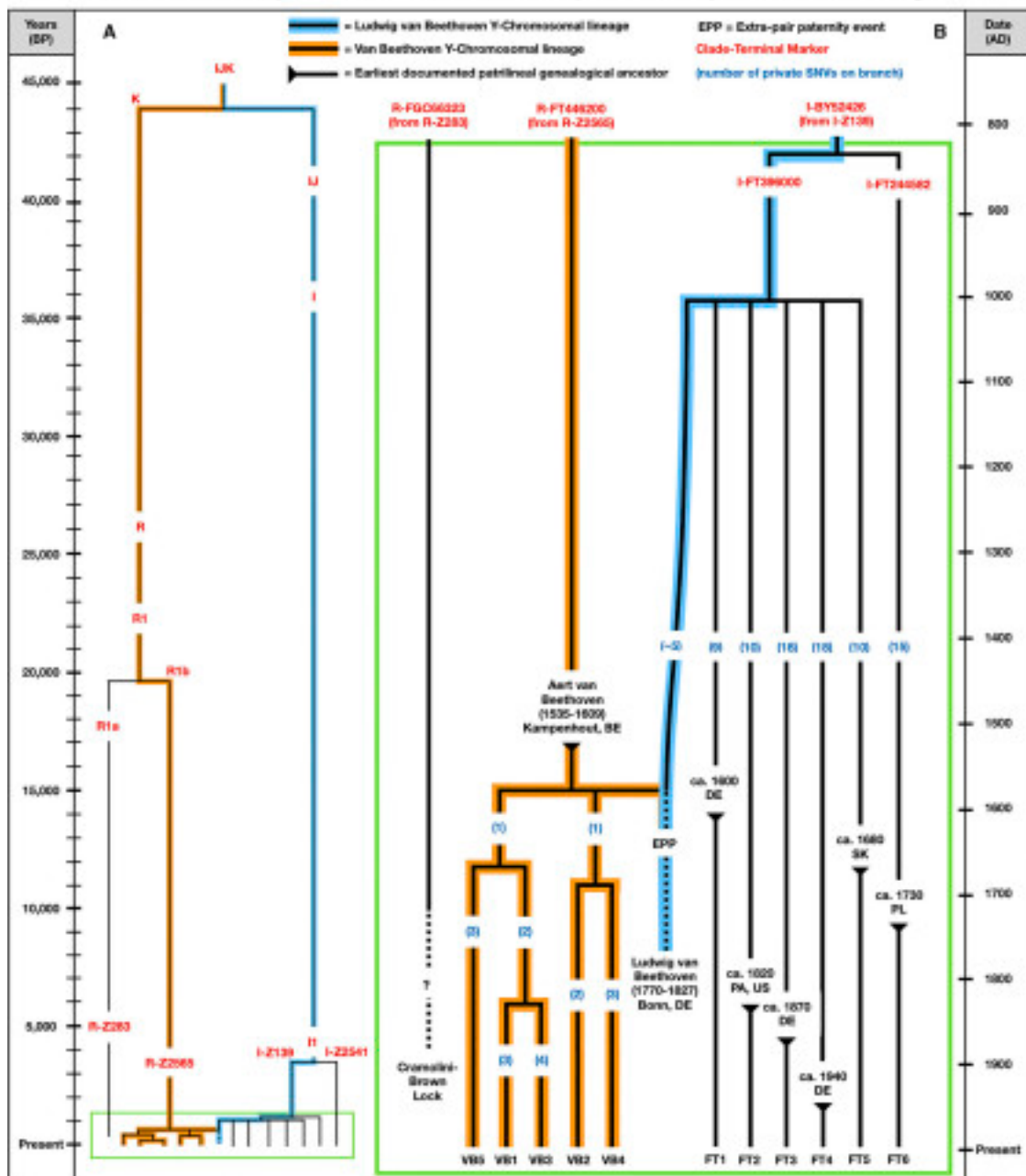


По Vegg, et al., 2023, перевод А.Личмана.

### Сравнение с геномами живущих потомков из рода Бетховенов

Авторы не смогли подтвердить генетическое родство Бетховена ни с группой из пяти Бетховенов, проживающих ныне в Бельгии, ни с потомками племянника Карла ван Бетховена.

# Филогения Y-хромосомы всех протестированных мужчин



По Vegg, et al., 2023, перевод А.Личмана.

Пятеро Бетховенов лишь отдаленно взаимосвязаны генеалогически, но имеют совпадающие гаплогруппы Y-хромосомы R-FT446200 в пределах R1b, что согласуется с происхождением от общего предка по отцовской линии Аэрта ван Бетховена из 16-го века. Который по идее должен был быть и предком Людвиг ван Бетховена, но данные Y-хромосомы не совпадают, ведь у пяти совпадающих образцов волос Бетховена определена гаплогруппа I1a-Z139. Наиболее правдоподобное объяснение этому подразумевает, что было по крайней мере одно событие связи с другим мужчиной между зачатием сына Аэрта ван Бетховена Хендрика в бельгийском Кампенхауте в 1572 году, и зачатием Людвиг ван Бетховена семь поколений спустя в 1770 году в Бонне, Германии. Один из биографов Бетховена по косвенным признакам ранее предполагал, что Людвиг-старший, возможно, не был биологическим отцом Иоганна ван Бетховена, однако имеющиеся данные не позволяют точно определить, когда был случай внебрачного отцовства, а пятеро мужчин из базы компании FamilyTreeDNA с той же отцовской линией I-FT396000 в пределах I1a-Z139, имели разные фамилии. При этом стоит отметить, что фамилии во многих частях Европы начали использовать через несколько столетий после наиболее вероятного для этих людей общего предка по мужской линии.

Второй анализ был сосредоточен на трех живущих близкородственных потомках племянника Людвиг ван Бетховена – Карла, задокументированных как генетические родственники Людвиг 7-й степени. Поскольку его отцовская линия оборвалась, были использованы идентичные по происхождению сегменты аутосомного генома (IBD). Однако анализ не выявил между потомками племянника и самим Людвиг ван Бетховеном идентичных по происхождению участков (IBD) значимой длины

( $\geq 7$  сМ). При этом неясно отражает ли такая низкая длина общих сегментов ДНК дальнейшее родство 7-й степени или случай внебрачного отцовства.

### **Истоки болезней Бетховена**

Генетические данные потенциально могли бы помочь пониманию проблем со здоровьем Бетховена. Но ограничения методов не позволили авторам выявить молекулярно-генетические причины потери слуха и проблем с желудком и кишечником. Однако им удалось практически исключить в качестве причин целиакию, при которой не вырабатываются определенные ферменты, отвечающие за расщепление глютена, и непереносимость лактозы.

Более значимые результаты касаются заболевания печени Бетховена. Он был носителем аллелей гена PNPLA3, которые связаны с циррозом печени, и нескольких парных вариантов в гене HFE, связанных с нарушением обмена железа и накоплением его в тканях и органах.

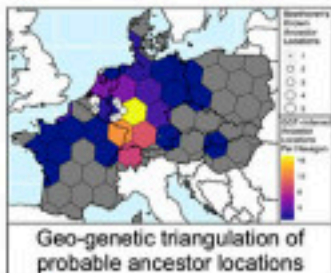
При этом анализ показал, что риск заболевания печени у Бетховена в значительной степени зависел от степени употребления им алкоголя. Кроме того, как показано в исследовании, Бетховен был инфицирован вирусом гепатита В, по крайней мере, в течение месяцев перед смертью. И хотя анализам в настоящее время не хватает чувствительности для определения природы и времени возникновения этой инфекции, авторы делают вывод, что существенная генетическая предрасположенность Бетховена, гепатит и употребление алкоголя, являются вероятными причинными заболеваниями печени композитора. Хотя подчеркивают, что точная причинно-следственная связь в настоящее время не может быть определена.

# Проверка подлинности



## Полногеномное секвенирование ДНК Бетховена

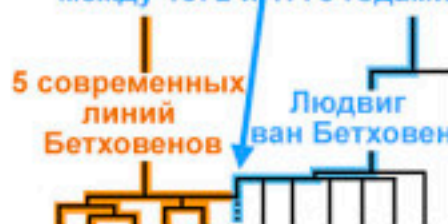
### Генетическое происхождение



> 99% европейского происхождения как у западных/центральных европейцев

### Генетическая генеалогия

Событие установления внепарного отцовства между 1572 и 1770 годами



### Риск наследственных заболеваний

Риск развития заболеваний печени в генах PNPLA3 и HFE



Взаимосвязь между генетическим риском и потреблением алкоголя

### Древние патогены

Заражение вирусом гепатита В



Целевой захват ДНК вируса гепатита В



По Begg, et al., 2023, перевод А.Личмана.

текст Александра Личмана

### Источник:

Tristan James Alexander Begg, et al. Genomic analyses of hair from Ludwig van Beethoven // Current Biology. March 22, 2023. DOI: [10.1016/j.cub.2023.02.041](https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.02.041)