

הרב יוסף כרמל הרב משה ארנרייך

קביעת יהדות על סמך בדיקה גנטית

ראשי פרקים:

- א. שאלה
- ב. תשובה
- ג. הסכמת הג"ר זלמן נחמיה גולדברג
- ד. דרך החישוב המתמטי
- נספח מדעי

א. שאלה

אישה גילתה שהיא כנראה יהודייה, אבל סבתא שלה (ניצולת שואה) מסרבת לעזור לה והעלימה את כל הראיות שהם יהודים. הנכדה רוצה להצטרף לקהילה היהודית ולקיים תורה ומצוות לכל הפחות כפי ראות עיניה, אבל היא נשואה לגוי ובעלה אינו מעוניין להתגייר, ולכן לא ניתן לגייר את האישה. חסרת אונים היא עשתה בדיקת דם גנטית של דנ"א מיטוכונדרי והתברר על פי הבדיקה שהיא שייכת מצד אמה ואמות אמותיה למשפחה יהודית. היא אף קיבלה נתונים על מנת לנסות להיות בקשר עם קרובי המשפחה. אמנם אין מי שיכול להעיד על יהדותה, כי כל הקרובים הקושרים בין המשפחות נספו בשואה או נפטרו כבר מזמן. האם ניתן לסמוך על הבדיקה הגנטית הנ"ל כדי לצרפה לקהילה לפי פנייתה ורצונה?

ב. תשובה

נקדים כי בתשובה זו נעסוק מעט במעמדה ההלכתי של בדיקת דנ"א רגילה (D.N.A.) ובפרט במעמדה ההלכתי של בדיקת דנ"א מיטוכונדרי (Mitochondrial DNA)¹.

א. לשם בירור יהדות, ניתן לסמוך על רוב². יש אומרים שחכמים הגבילו זאת דווקא לרובא דליתא קמן³ או לרובא דאיתא קמן כאשר יש תרי

1. תודתנו נתונה לד"ר שי צור, למר צמח אאויזרט ולד"ר שי כרמי על סיועם הרב בהכנת התשובה. תודה מיוחדת לפרופסור קרל (קלמן) סקורצקי, מנהל פיתוח הרפואה והמחקר במרכז רפואי רמב"ם, לשעבר ראש מכון רפפורט למחקר במדעי הרפואה בטכניון, ומחלוצי חקר הגנטיקה הייחודית של עם ישראל. ברכות לראש מורה, תודתנו נתונה לרב ישראל בארנבוים אב"ד במוסקבה על שיתוף הפעולה ההלכתי והערוותי המחכימות הן בענייני הלכה והן בצד המדעי. רבות מהן כלולות בתשובה זו.

2. עיין בשו"ת **במראה הבזק** ח"ט (תשובה כט), בפרט בהערה 2, שהראשונים למדו מהסוגיות בפסחים ג ע"ב ויבמות מה ע"א שמי שבא לפנינו ואמר: "ישראל אני" – נאמן. שם נתבאר שיש שתי גישות מרכזיות בהבנת הטעם לנאמנות הזאת: א. מטעם רוב – רוב הבאים לפנינו בתורת יהדות ישראל הם ב. מטעם שהוא מילתא דעבידא לאגלווי. לכאורה, במקרה כמו

בשאלה שלנו, הטעם של מילתא דעבידא לאגלווי לא שייך, מאחר שאין רקע המשפחתי ידוע, וכנראה שהוא גם אינו עומד להתגלות (וכעין זה כתבו בשו"ת יביע אומר חלק ז' אבן העזר סי' א, ובפסקי דין ירושלים **בירור יהדות** חלק א' עמ' כה). אמנם, עיין בשו"ת **יביע אומר** (שם), שאפשר לסמוך על הטעם של רוב בלבד.

יש להקשות, מדוע ניתן לסמוך על רוב אחד? הרי מבואר בכתובות טו ע"א שחכמים עשו מעלה ביוחסין לא להסתמך על רוב, גזרה שמא יטעו ויסתמכו על הרוב גם במצב של קבוע, ורק כאשר יש "תרי רובי", שאין אפשרות של קבוע, ניתן להסתמך על רוב (בהגדרת תרי רובי ראו בראשונים שם ובשולחן ערוך אבן העזר ו, יז-יח).

בגמרא (כתובות טו ע"ב) מבואר שאם תינוק נמצא מושלך ולא ידוע אם הוא יהודי או לא, אפילו אם רוב תושבי העיר יהודים, אין להחשיבו כיהודי לענין יוחסין. רש"י שם (ד"ה אבל ליוחסין לו) הסביר שכוונת הגמרא היא שאם מדובר על תינוקת, היא אסורה להינשא לכהן, כי אין להחשיבה כיהודייה בלי "תרי רובי". האחרונים דנו בהרחבה בכוונת רש"י, ונסו להסביר מדוע שיטתו שמסקנת הגמרא שצריך "תרי רובי" היא רק ביחס לשאלת נישואי תינוקת לכהן, בעתיד. בשו"ת **נודע ביהודה** (מהדורא קמא אבן העזר סי' ז) העלה האפשרות שרש"י סובר שכדי להחשיב את התינוק כיהודי די ברוב אחד, ורק לענין יוחסי כהונה צריכים "תרי רובי". אבל **הבית מאיר** (אבן העזר סימן ד סעיף כו) חלק והסביר שגם רש"י סובר שצריכים תרי רובי כדי לברר יהדות, אלא שכוונת רש"י שאפילו לאחר גיור הבת, היא פסולה לכהונה מחשש שהיא גיורת.

הרמב"ם (הלכות איסורי ביאה פרק טו הלכה כה) הביא את מסקנתו מהסוגיא בכתובות (טו ע"ב) בלשון זה: "האסופי שנמצא בעיר שיש בה עכו"ם בין שהיה רוב עכו"ם או רוב ישראל הרי זה ספק עכו"ם לענין יוחסין, קידש אשה צריכה גט מספק...". את דברי הרמב"ם פסק להלכה גם השולחן ערוך (אבן העזר סימן ד סעיף לג). משמע מדברי הרמב"ם שאפילו אם יש רוב יהודים, אין לקבוע בוודאות שהתינוק יהודי. אם כן, לכאורה מוכח שלשיטתו אין לסמוך על רוב אחד לצורך בירור יהדות. אמנם, **המגיד משנה** (שם הלכה כה-כו, הובאו דבריו גם בבית יוסף אבן העזר סי' ד אות לד) הסביר שבעצם אין כאן רוב, כי תינוק שנמצא בעיר חל עליו דין "קבוע", לכן הספק נחשב "כמחצה על מחצה" (כלומר, אף על פי שיש רוב יהודי בעיר התינוק נשאר ספק יהודי), וכן כתב **הב"ח** (טור אבן העזר סימן ד אות טו). משמע מדבריהם שלולי שנמצא בתוך העיר, שאז נחשב כ"קבוע", ניתן היה לסמוך על רוב לבירור יהדות. אמנם, **הבית מאיר** (אבן העזר ד, לג) כתב שאין כוונת המגיד משנה שתינוק הנמצא בעיר דינו כקבוע מעיקר הדין, אלא כוונתו היא שמדרבנן דינו כקבוע משום שחכמים עשו מעלה ביוחסין והצריכו תרי רובי. וכן כתב **ערוך השולחן** (אבן העזר ד, נד) שמעיקר הדין תינוק הנמצא בעיר נקבע על פי הרוב, ומדרבנן צריך תרי רובי כדי להחשיבו כיהודי.

נמצא שלדעת חלק מהפוסקים, צריך "תרי רובי" כדי לקבוע יהדות, ואם כן כיצד ניתן לסמוך על רוב אחד במקרה שמי שבא לפנינו טוען שהוא יהודי? **החזון איש** (אבן העזר סי' ז ס"ק ז) ביאר שחכמים החמירו לדרוש תרי רובי רק במקרה שיש חשש שמא ילכו אחר הרוב גם במקרה של קבוע ולכן גזרו (כמבואר בכתובות טו ע"א, שזה הטעם שחכמים הצריכו תרי רובי), אבל כשאדם בא וטוען שהוא יהודי אין חשש של מצב שחל בו דין קבוע, ודי ברוב אחד.

הרב משה מרדכי פרבשטיין (**תחומין** יב, יהדותם של העולים מרוסיה, עמ' 28-31) מבאר זאת יותר. הוא הסביר שרוב הבאים לפנינו בחזקת יהדות הוא רובא דליתא קמן, ואז די ברוב אחד, מכיוון שאין ברובא דליתא קמן מציאות של קבוע. רק ברובא דאיתא קמן יש חשש של קבוע ולכן שם הצריכו תרי רובי (עיין שם במאמרו שהציע תירוץ נוספים, אך נראה שאין ראיה לתירוץ האחרים, לכן נצדד בתירוץ החזון איש המבוסס על טעם הגזרה של תרי רובי).

לסיכום, בבירור יהדות ניתן להסתמך על רובא דליתא קמן. לגבי רובא דאיתא קמן, לדעת חלק מהפוסקים ניתן להסתמך עליו לבירור יהדות, ולחלק מהפוסקים רק אם יש תרי רובי ניתן לסמוך עליהם.

3. בקצרה, רובא דליתא קמן הוא רוב המבוסס על מאורעות או רגילות, ואילו רובא דאיתא קמן מבוסס על רוב של פריטים הנמצאים במקום מוגדר.

[**הערת העורך**: רובא דליתא קמן הוא רוב שעצם קיומו נקבע על ידי המדגם שלפנינו. למשל: "רוב בהמות אינן טריפות". עצם הידע שלנו שרוב בהמות אינן טריפות נודע לנו רק ע"י המדגם של הבהמות שבדקנו אנחנו ואבותינו. כלומר המדגם מלמד אותנו כי קרוב לודאי שבמציאות רוב הבהמות שנבדקו לא תהינה טריפות. לעומת זאת רובא דאיתא קמן, עצם

רובי, ויש אומרים שניתן לסמוך על רובא דאיתא קמן גם במקום שיש רק רוב אחד.⁴ לכל הדעות ניתן לסמוך על סימן מובהק.⁵

קיום רוב הפריטים הוא עובדה אך אין לנו שום הוכחה שרוב הפריטים אכן גורם שגם במציאות יש סיכוי גדול יותר שהרוב יהיה בצד מסוים, (אם רוב החנויות מוכרות בשר כשר אין עדין הוכחה שהבשר המצא בין החנויות, הכוללות גם חנות טריפה, אכן מקורו בחנויות הרוב) אלא קיימת הלכה של אחרי רבים להטות. (לפי"ז מובן היטב מש"כ הגרש"ק בשערי ישר שער ג, פרק א-ג) וראה מה שהובא בשם הג"ר זלמן נחמיה גולדברג. להלן הע' 8 פסיקה 3. - הרב מרדכי הלפרין

4. כמבואר בהערה 2

5. הגמרא בכמה מקומות דנה בשאלה אם ניתן לסמוך על סימנים מדאורייתא או רק מדרבנן (יבמות ק"ע א'; גיטין כ"ז ע"ב; בבא מציעא י"ח ע"ב, כ"ז ע"ב). מבואר שם שגם לדעה ש"סימנים דרבנן", על סימן מובהק ניתן לסמוך גם מדאורייתא. ומשמע בגמרא שסימן מובהק מועיל גם להיתר עגונה. וכך פסקו הרבה ראשונים (תוספות יבמות קט"ו ע"ב ד"ה וקאמרי; רי"ף יבמות מה ע"א; רא"ש יבמות טז, ג; רשב"א יבמות קכ"א ע"א ד"ה ובפולוגתא; ריטב"א יבמות קט"ו ע"ב ד"ה מי דמי, ק"כ ע"א ד"ה והא דתנן; נמוקי יוסף יבמות מה ע"א בדפי הרי"ף), וכן האריך להוכיח הבית יוסף (טור אבן העזר סי' יז, וראה שם דיון ארוך בדעת הרמב"ם בעניין) וכן פסק השולחן ערוך (אבן העזר יז, כד).

בהסבר טעם הדבר, שסימן מובהק מועיל, פירש רש"י (גיטין כ"ז ע"ב ד"ה ודווקא): "דהוי סימן מובהק דאין עדות ברורה מזו". וביאר הש"ך שאף אם אין מקור בתורה ממנו ניתן ללמוד כי אפשר לסמוך על סימנים (כדעה שסימנים דרבנן), מכל מקום סימן מובהק מועיל מצד הסבא. עיין עוד בשו"ת רבי אליהו מזורחי (סי' לח), נודע ביהודה (מהדורא קמא אבן העזר סימן נא), שואל ומשיב (מהדורה תליתאה חלק ג סי' טז), מראות הצובאות (אבן העזר סי' יז, פתיחה לסעיף כד), שבט הלוי (חלק יא סי' שלא).

לכן אם ניתן לסמוך על רוב בבירור יהדות, קל וחומר שניתן לסמוך על סימן מובהק, שהרי בהיתר עגונה סומכים על סימן מובהק, כפי שנתבאר, אף על פי שלא סומכים על רוב (עיין תוספות יבמות קכ"א ע"א ד"ה ולא היא, ובביאור הגר"א אבן העזר סי' יז ס"ק קטז). וכן לענין להוציא ממון, אף שאין הולכים בממון אחר הרוב (בבא קמא כ"ז ע"ב; בבא בתרא צ"ב ע"ב), לדעת רבינו יונה (עליות דרבינו יונה בבא בתרא קכ"ח ע"א), הש"ך (חושן משפט סי' רצ"ד ס"ק א), ונתיבות המשפט (ביאורים סי' מו ס"ק ח) באמצעות הוכחה המבוססת על ידי סימן מובהק אפשר להוציא ממון. אמנם, קצות החושן (סי' רנט ס"ק ב) הקשה על דברי הש"ך (על פי דברי תוספות בחולין צ"ו ע"א ד"ה "פלניא דהאי סימניה" ועוד מקומות עיי"ש), ובסי' רצ"ד ס"ק א (וכן עיין בדברי הקצות סי' מו ס"ק ח) מכריע שאין להוציא ממון על פי סימנים, והוא מביא שכן כתב הריטב"א (כתובות פ"ה ע"ב ד"ה חדא). אבל, עיין בשו"ת שואל ומשיב (מהדורה תליתאה חלק ג סי' טז) שדחה דברי הקצות, וביאר שהריטב"א והתוספות שהקצות הביא מדבריהם ראייה, דיברו על סימן רגיל, אבל על פי סימן מובהק מוציאים ממון. וכן מבואר בריטב"א (יבמות קט"ו ע"ב ד"ה מי דמי) שמוציאים ממון על פי סימן מובהק. עוד עיין שם בקצות שגם לדעתו, אם היו עדים שראובן הפקיד חפץ עם סימן מסוים אצל שמעון, אפשר להוציא החפץ משמעון על ידי שיביא עדים לזהות את הפקידון על ידי הסימנים, כי זה נחשב שמעידים שחפץ זה הופקד על ידו. עיין עוד שו"ת חלקת יואב (אבן העזר סי' טו). על כל פנים, לענין בירור יהדות שאף רוב מועיל, קל וחומר שסימן מובהק יועיל לכולי עלמא.

יש לברר מהי ההגדרה של סימן מובהק. הרא"ש (שו"ת הרא"ש כלל נא סי' ו) כתב בענין היתר עגונה ש"אם היה חסר אחד מאיבריו או יתר בידי או רגליו או שום שינוי באחד מאיבריו הוי סימן מובהק". דברי הרא"ש הובאו להלכה ברמ"א (אבן העזר יז, כד). וכן בתרומת הדשן (סי' רלט) הביא עוד כמה דוגמאות של סימנים מובהקים, כגון גבשושית על חוטמו ועין סתומה עם צלקת מהעין עד הפה.

אמנם, רבינו ירוחם (תולדות אדם וחווה נתיב כג חלק ג) כתב: "הילכך לא סמכין אסימנין אפילו מובהקין לעדות אשה אלא בדבר ברור שאינו נמצא כך בגוף אחר".

בביאור דברי רבינו ירוחם כתב בשו"ת רבי אליהו מזורחי (סי' לח): "ומה שכתב בעל אדם וחווה (=רבינו ירוחם) שאין לסמוך על הסימנים אפילו על המובהקים לעדות אשה אלא בדבר ברור שאינו נמצא בגוף אחר כלל אינו רוצה לומר שלא ימצא דוגמתו לשום אדם אחר

ב. בדיקת דנ"א המקובלת כיום⁶ יכולה להיות בעלת מהימנות גבוהה מאוד⁷, ואז היא בגדר סימן מובהק⁸ ועל כן היא מועילה לבירור יהדות. לכן,

כלל, דאין זה נמצא לשום סימן בעולם, שכל סימן שנמצא לאדם אחד מאחר שהוא אפשרי שימצא אינו נמנע שימצא גם לאדם אחר, אלא הכי פירושו, שאין לסמוך על הסימן להתיר בו את האשה אפילו אם היה מובהק אלא כשיהיה הסימן ההוא זר ומופלג עד שיהיה ברור בלב כל אדם שאינו נמצא בגוף אחר באותה מדינה כלל ושלא נשמע אדם אחר שיהיה לו כזה הסימן מעולם, אבל אם לא היה מזה המין, אף על פי שהוא סימן מובהק אין לסמוך עליו להתיר בו את האשה, כי מאחר שכבר נודע שיש דוגמתו לאדם אחר אין נסמך להתיר בו את האשה? דלמא אחר הוא ואינו בעלה של זר.

בדומה לכך ביאר **המשאט בנימין** (סי' סג): "אבל מכל מקום נראה שאין כוונת רבינו ירוחם על חיסור או יתור אבר שלם דבזה ליכא מאן דפליג דסימן מובהק וחשיב הוא דמדאורייתא הוא מום גמור לכל דבר שבעולם ולא גרע מנפק בגט דחשיב סימן מובהק לכולי עלמא ולא מיירי רבינו ירוחם אלא בשינוי אבר. וגם בזה אין רצונו לומר שלא ימצא כלל באיש אחר שזהו דבר בלתי אפשר לומר מה שנמצא באיש אחד מהאישים שיהא נמנע שימצא כן גם באיש אחר. אלא כוונתו לומר שהסימן שאנו סומכין עליו יהיה זר ומופלג הרבה עד שלא ימצא באיש אחר רק אחד מאלף או אלפים שלא יהא שכיח כלל".

דברי **המשאט בנימין** הובאו גם **בבית שמואל** (אבן העזר סי' יז ס"ק עב), אלא שכשהוא הביא דבריו הוא כתב: "שלא ימצא רק אחד מאלף", והשמיט את המשך המשפט: "או אלפים". הרבה פוסקים הביאו דברי המשאט בנימין – עיינו **ערוך השולחן** (אבן העזר יז, קעה), **פרי מגדים** (יו"ד כלל סימנים וטביעת עין), שו"ת **נודע ביהודה** (מהדורא קמא אבן העזר סי' כט), שו"ת **חכם סופר** (חלק ג סי' נח ובעוד מקומות), שו"ת **שואל ומשיב** (מהדורה תליתאה חלק ג סי' טז), שו"ת **יביע אומר** (חלק ט אבן העזר סי' יח) ובעוד הרבה פוסקים. אלא, כמו שכתבנו לעיל, המשאט בנימין עצמו כתב שסימן נחשב סימן מובהק אם הוא נמצא רק באחד מאלף או אלפים, והבית שמואל כתב רק אחד מאלף. גם בפוסקים מצאנו שיש כותבים שימצא רק אחד מאלף ויש כותבים שלא ימצא אחד מאלף. ונראה שאין בזה שיעור מדויק, אלא הכוונה שיהיה כל כך מובהק עד שיוסר הספק מלב האדם, וכדברי הרב אליהו מזרחי שהובאו לעיל.

6. בבתי הדין ובבתי המשפט. באמצעותה נערכת השוואה בין שני רצפים של דנ"א במטרה לבחון אם הם שייכים לאדם אחד או במקרים אחרים לשני אנשים שהאחד הוא צאצא של השני. עיין בהערה הבאה.

7. אמנם קיימות בדיקות שונות שיש להן מידת מהימנות שונה. הדבר תלוי בכמות האתרים שנבדקו והושוו. לא נפרט כאן את הדרישות כיוון שעיקר תשובה זו עוסק בדנ"א מיטוכונדרי. נציין רק שניתן להגיע לוודאות של מעל 99.99%. עיינו **תחומין** ד, קביעת אבהות באמצעות מערכת תיאום הרקמות המרכזיות, עמ' 431-450. עיינו בהערה הבאה בהכרעת מו"ר הגרז"נ גולדברג שדבריו מתייחסים לבדיקה כזו.

[**הערת העורך**: מדובר בבדיקת DNA המשווה בין רצפים של DNA מאדם שלפנינו, לרצפים ידועים של בן אדם מסוים, על מנת לוודא או לשלול זהות בין שתי הדגימות. יש הבדל מהותי בין שלילת הזהות, שהיא ודאית, לבין קביעת התאמת הזהות, שהיא סטטיסטית, כלומר "רוב" בלבד. ראו: **רפואה מציאות והלכה** (מכון שלזינגר, ירושלים תשע"ב) סימן לב פרק ג; וסימן לג פרק ד.

הסבר מפורט לטכניקת הזיהוי או שלילתו באמצעות DNA, ראה סימן לג שם. – הרב מרדכי הלפרין].

8. כן הכריע מו"ר הגרז"נ גולדברג במאמרו (**תחומין** כג, עמ' 116-117) שלעניין עגונה מועילה בדיקת דנ"א לצורכי זיהוי המת, מאחר שהיא בגדר סימן מובהק. יש שניסו להקשות על דעתו (עיי' בקונטרס בענייני היתר עגונות בעריכת הרב שמואל מרדכי גרסטן, **ישורון** יב, עמ' תקנ-תקד, תקכג-תקכו):

נפרט את השאלות:

1) מאחר שלא בדקנו את הדנ"א של כל האנשים בעולם, ההנחה שלכל אחד יש דנ"א שונה אינה בדוקה, ואי אפשר לסמוך עליה.

2) אם מישוהו רוצה לתרץ את השאלה הראשונה ולומר שאפשר להניח שלכל אחד יש דנ"א

אם על פי בדיקה זו, אשר נעשתה במכון מוסמך⁹, התברר שאדם נולד לאשה יהודייה, הרי הוא או היא יהודים לכל דבר ועניין.^{*} (ההערה בעמ' הבא).

שונה, כי כך הוכח על ידי הבדיקות עד עכשיו, גם על זה יש לשאול, שהרי התשובה הזאת מניחה שיש כאן רובא דליתא קמן (שלכל אחד יש דנ"א שונה), ואין לנו לחדש רובא דליתא קמן שלא מופיע בחז"ל, כי אולי היו להם "סברות ואומדנות" על מנת לקבוע שיש רוב שאינן ידועות לנו.

[**הערת העורך:** ידוע שיש בעולם אנשים עם בדיקות DNA זהות כך שהדיון אינו אם יש בעולם אנשים עם בדיקות DNA זהות, אלא מה השכיחות של מקרים כאלה, או במילים אחרות, מה הסבירות שבדיקת DNA הזוהה לזו של פלוני תמצא גם אצל אלמוני. – הרב מרדכי הלפרין].

(3) מאחר ובדיקת דנ"א נעשית על ידי בדיקה ב-14 מקומות בחוט הדנ"א, אין להחשיב זה כסימן מובהק, אלא כצירוף של כמה סימנים שאינם מובהקים, שלדעת הרמ"א (אכן העור י, כד) אינם מצטרפים כדי להיחשב כסימן מובהק.

מו"ר הגר"נ גולדברג (עין **תחומין** שם **וישורון** יב עמ' תקל-תקלב) תירץ את שתי השאלות הראשונות על ידי שהניח שמאחר שעל פי הניסיון שלנו אנחנו רואים שהדנ"א משתנה מאחד לשני, זה מראה שזה חלק מחוקי הטבע. וכמו שאנחנו סומכים על זיהוי דרך טביעת עין, למרות שלא ברקנו את הפרצופים של כל בני אנוש כדי להוכיח שהם באמת תמיד שונים אחד מהשני, אלא מאחר שראינו שזה נכון מהניסיון העשיר שלנו, אפשר להניח שזה תמיד נכון. והנהנחה הזו מבוססת על דברי חז"ל ועל הניסיון.

הוא הוסיף שכל הדוגמאות של רובא דליתא קמן המופיעות בחז"ל (כמו רוב הבהמות שראינו שנשחטו הן כשרות ורוב נשים מתעברות ויולדות) מבוססות על הסברה של בדיקת המציאות, ואין לחשוש שהיו לחז"ל טעמים נסתרים בקביעות אלו. נוסף על דבריו ונאמר שמכיוון שעל פי כל חכמי המדע אין כל ספק במציאות זו, המערער על כך מטיל ספק המנוגד להיגיון, וממילא אין לו בסיס הלכתי (ניסיונות מסוג זה עלולים לגרום חילול השם, בוודאי אם מטרתם ליצור הפרדה בין תורה ומדע, במקום שאין בו כל צורך ונזקם רב מאוד). לגבי השאלה השלישית, עיין בשו"ת **עצי בשמים** (לרב סנדרוביץ סי' טז, וכן ראה **בישורון** עמ' תקג-תקד), שביאר שלמרות שבדקים את סליל הדנ"א במקומות שונים, מאחר שכל דנ"א הוא מערכת אחת, אנחנו מתייחסים לבדיקה כולה כסימן אחד מובהק, והביא ראיות לדבר.

וראה סיכום כללי על ההסתמכות על בדיקות דנ"א בהלכה **באנציקלופדיה הלכתית רפואית** (ערך תורשה) וכן בספר **נשמת אברהם** (מהד"ב חלק אבן העזר סי' ד סעיף יג), וראה שם (עמ' סט) לשונו של הגר"ז אויערבך בענין קביעת יוחסין: "אך אם הבדיקה הזאת מפורסם ומקובל בכל העולם על ידי הרבה ניסיונות ברורים לדבר אמת וברור, מסתבר שגם מצד ההלכה אפשר לסמוך על זה". [וראה בפירוט בספר **רפואה מציאות והלכה** סימן לג. – העורך].

יש לציין שהפסק של מו"ר הגר"נ גולדברג חולק על פסק בית ההוראה בראשות הגר"ש ואזנר בעניין זיהוי הלכתי על פי בדיקת דנ"א (**תחומין** כא, עמ' 121-123). לדעת הגר"ש ואזנר, לעניין זיהוי גוף כדי להתיר עגונה, יש לחלק בין שני סוגי בדיקת דנ"א. יש בדיקה שמוכיחה התאמה בן הדנ"א של חלק הגוף הנמצא לדנ"א הידוע של הנעדר עצמו, שזה יותר מסימן בינוני וקרובה לסימן מובהק, אבל עדיין אי אפשר להתיר עגונה על פי הבדיקה לבד. לעומתה, יש בדיקה שמתאימה בין האדם לקרוביו (הורים, צאצאים וכו'), שהוא סימן בינוני לבד. יש להעיר, שבית הדין האזורי בחיפה הכריע שאף בית ההוראה לא החמיר אלא במקום שצריך שני עדים, אבל לעניין בירור יהדות אף הוא יודה שיש לסמוך על בדיקת דנ"א, כפי שהתיר בית ההוראה לסמוך על בדיקת דנ"א לעניין אבלות (תיק מספר 954915-1, מתאריך כ' באלול תשע"ג, נדלה מהכתובת:

<http://www.daat.ac.il/daat/psk/psk.asp?id=929>. את הפסק נתן הדיין הרב יצחק אושינסקי בעניין אישה שיהדותה הייתה מוטלת בספק כיוון שלא היה ידוע מי אמה שלה ורצתה להוכיח באמצעות בדיקה גנטית שאישה מסוימת, הידועה כיהודייה, היא האימא שלה.

⁹ כפי שכתב הרב פרופ' אברהם סופר בספרו **נשמת אברהם** שם (עמ' עב): "וצריכים מאד להזהר שהמעבדה אמינה ועושה עבודה מדויקת ומבוקרת בקפדנות ושתשובתה מבוססת

ג. כל הרצפים של דנ"א מיטוכונדרי עוברים בתורשה אך ורק מהאם לצאצאיה. אין לאב כל השפעה על רצפי הדנ"א המיטוכונדרי¹⁰. ישנם רצפים מסוימים, המפורטים בנספח המדעי לתשובה זו, הידועים כשייכים באחוזים גבוהים מאוד דווקא ובאופן ייחודי לאוכלוסיות מסוימות של יהודים, כגון יהודים ממוצא אשכנזי אירופאי.

ד. על פי הבירורים שעשינו, אי אפשר להחשיב בדיקת דנ"א מיטוכונדרי כסימן מובהק¹¹.

ה. הימצאות אחד הרצפים שהוזכרו לעיל בסעיף ג בבדיקת דנ"א מיטוכונדרי עשויה להוות הוכחה לצורך בירור יהדות מדין רוב כאשר יש ראיות נוספות שהאדם הוא יהודי (גם אם הוכחות אלה בפני עצמן אינן מספיקות)¹².

על בדיקה מספר של הרבה [בדיקת מספר רב של] אתרים, כי כבר היו מקרים שאנשים ישבו בבית סוהר במשך כמה שנים... עקב אי זהירות בבדיקה, בדיקת מספר קטן של אתרים או טעות בפיענוח של התוצאה".

* **הערת העורך:** אין שום ראיה מההסתמכות על DNA לשלילה או לקביעת זהות של אדם מסוים, לקבילות קביעת השתייכות אדם מסוים לעם או לחברה מסוימת. קביעת השתייכות של פרט לחברה מסוימת היא אך ורק הסתברותית, כאשר רמת ההסתברות איננה מתקרבת לרמת ההסתברות של קביעת זהות פוזיטיבית ע"פ DNA, ובוודאי שאינה דומה לשלילת זהות שהיא מוחלטת וודאית ברמה העקרונית עובדה זו מסבירה את האמור באות ד להלן.

10. נסביר עיקרון מדעי זה בשפה פשוטה: דנ"א מיטוכונדרי שוכן בחלק המיטוכונדרי של התא ולא בתוך גרעין התא, שם נמצא הרוב הגדול של האנפורמציה הגנטית. לאחר כניסת תא זרע לתא ביצית מתבצע תהליך של השמדת כל הדנ"א המיטוכונדריאלי של תא הזרע. לכן, כל ילוד מקבל דנ"א גרעיני מהאב ומהאם, אבל הדנ"א המיטוכונדרי עובר אך ורק מהאם לצאצאים. עיינו במכתבם של פרופ' קרל סקורצקי וד"ר שי צור המצורף בסוף התשובה.

11. לא מתקיימים לגביה הדרישות ההלכתיות המפורטות בהערה 3 לעיל. לאחר התייעצות עם מומחים מהתחום, נראה שעל פי מצב המחקר כיום לא ניתן לקבוע בבירור שרצפים אלו יהיו סימן מובהק ליהדות, זאת על אף שהמחקרים מצאו ששכיחות הימצאות הרצפים אצל יהודים מקהילות מסוימות עולה פי 100 ויותר על שכיחותם אצל אינם יהודים המתגוררים באותם אזורים.

הסיבה לכך היא ששכיחות היהודים בעולם היא קטנה מאוד (פחות מ-1 ל-500) ולכן אם נודע על אדם שהוא נושא את רצף הדנ"א המדובר, יש סיכוי גדול יותר שאותו אדם הוא מהאינם יהודים ה'בודדים' שיש להם את הרצף מאשר שהאדם הוא יהודי. הניסוח הפורמלי של סיבה זו הוא 'חוק בייס' בסטטיסטיקה מתמטית, שקובע בצורה מדויקת כיצד ניתן לחשב את מידת הוודאות במקרים כאלה.

עקב סיבה זו, על מנת שמחקר יוכל להוכיח שרצף גנטי מיטוכונדריאלי יהיה סימן מובהק ליהדות יש צורך שהמחקר יעשה על כמות גדולה מאוד של אנשים, שטרם ביצעו הבדיקה הגנטית ייקבע זהותם של הנבדקים כיהודים בבירור או כגויים בבירור, באופן בלתי תלוי בתוצאות הבדיקה, ושתוצאות המחקר יראו שהרצף הגנטי המדובר נדיר מאוד בקרב גויים. המחקרים שכבר בוצעו אינם עומדים בתנאים הללו, גם בשל כמות הנבדקים, גם בשל חוסר הבהירות כיצד נקבעו זהותם של הנבדקים (לעתים על פי הצהרת הנבדקים בלבד), וגם משום ששכיחות הרצפים בקרב אלו שזוהו לצורכי המחקר כגויים לא הייתה נמוכה מספיק. ייתכן שבעתיד מחקרים נוספים יוכלו לחזק יותר את תוקף הבדיקה ויהיו רצפים שניתן יהיה להגדירם כסימן מובהק, לכן, דברינו אמורים על פי המצב כפי שהוא ידוע לנו בעת כתיבת התשובה (כסלול תשע"ז).

12. על מנת להבהיר את הדברים יש צורך לפרט מעט על חוק בייס שהוזכר בהערה הקודמת.

ו. בזמן השואה הנוראה חרבו והושמדו קהילות רבות מספור. במקביל ולאחר מכן חצץ מסך ברזל בין היושבים בברית המועצות לשעבר ובגרוותיה לבין אביהם שבשמים ולבין אחיהם שומרי התורה והמצוות ברחבי העולם. מצב זה גרם לרבים מיהודי אירופה לאבד את היכולת להוכיח את יהדותם באמצעים רגילים כמו מסמכים או עדויות של בני משפחה. לכן בדורנו מוטלת עלינו חובה לעזור להם לברר את יהדותם על פי ההלכה. בדיקת דנ"א מיטוכונדרי יכולה לסייע רבות בפתרון בעיה זו, שהרי היא יכולה לסייע לרבים מבין העולים מברית המועצות לשעבר להוכיח את זהותם היהודית.¹³

ז. לכן אנו קוראים לרבנות הראשית לישראל לפעול עם ממשלת ישראל ולאפשר לעולים החדשים מברית המועצות לשעבר אשר לא הצליחו להוכיח את יהדותם וחפצים בכך ואשר יבחרו לערוך בדיקת דם של דנ"א מיטוכונדרי במעבדה מהימנה ומוסמכת לעניין זה לנסות ולהוכיח את

החוק מאפשר להעריך את הסיכוי שאדם שנמצא אצלו הרצף הגנטי הוא יהודי, זאת בהתבסס על שלושה נתונים: שכיחות הרצף אצל יהודים (כפי שהיא נמצאה במחקר), שכיחות הרצף אצל גוים (כפי שהיא נמצאה במחקר), והנחה מוקדמת על הסיכוי שהאדם הנבדק הוא יהודי. ללא כל הנחה מוקדמת (או אם נניח שהסיכוי הוא הכמות היחסית של יהודים בעולם כולו), לא ניתן להסיק דבר, ולמעשה רוב הסיכויים הם שהאדם אינו יהודי. אולם אם יש ברשותנו הנחה מוקדמת לפיה הסיכוי שהאדם הוא יהודי הוא לפחות 2% (למשל, אחוז היהודים ברוסיה לפני השואה קיים הנחה זו), החישוב באמצעות חוק בייס מראה שאם האדם נושא את הרצף הגנטי הנבדק, אז רוב הסיכויים הם שהוא יהודי. (למעשה, אילו המחקרים שבוצעו היו מתקיימים לפי התנאים שנמנו בהערה הקודמת [ובפרט, אילו היה מתבצע בירור מדויק אלו מהנבדקים הם יהודים ואלו לא], הייתה מספיקה גם הנחה מוקדמת של לפחות 1% סיכוי שהאדם יהודי. אנו משתמשים כאן בהנחה הסבירה שאי הדיוקים בעריכת המחקר לא היטו את תוצאת המחקר ביותר מפי שניים). לפיכך, במקרה שבו קיימות הוכחות נוספות שהאדם הוא ממוצא יהודי, כגון עלייה ארצה בזמן שאחוזים ניכרים של העולים הם יהודים, או שמוצאו מאזור שאחוז היהודים בו היה גבוה, אף שהוכחות אלו כשלעצמם אינם מוכיחות שהוא יהודי, ניתן להשתמש בהן לצורך ההערכה המוקדמת של הסיכוי שהאדם הוא יהודי, ואז הימצאות רצף גנטי המאפיין יהודים עשויה להצטרף וליצור הסתברות גבוהה מאוד שהוא אכן יהודי. מכיוון שלבירור יהדות ניתן להסתמך על רוב, כפי שהתבאר לעיל, מציאת הרצף הגנטי תהווה הוכחה מדויקת רוב. 13. אמנם מצאנו בפוסקים שיש הסוברים שאין תוקף לקידושין של צאצאי ישראל שהשתמד, ולכן לכאורה יש לחשוש ליהודיות הנושאות רצף זה אשר בעבר השתמדו ר"ל (ראה סיכום הדעות **בבאר היטב** אבן העזר סי' מד ס"ק ח, **ואוצר הפוסקים** שם, אות כט). אמנם למעשה אין לחשוש לדעות אלו, מכיוון שזו דעת מיעוט, ורוב רובם של הפוסקים לא קיבלו הלכה למעשה, אלא סוברים שדין ישראל שהשתמד כדין ישראל כשר לעניין יוחסין. כן דעת **המגיד משנה** (הלכות אישות ד, טו, על פי יבמות טז ע"ב), וכן **נפסק בשולחן ערוך** (אבן העזר מד, ט), בשו"ת **רמ"א** (סי' סב), ו**בערוך השולחן** (אבן העזר מד, ט), ובעוד הרבה פוסקים ראשונים ואחרונים (עיין באוצר הפוסקים שם). עוד מצאנו מחלוקת רחבה בפוסקים אם מי שאין לו חזקת משפחה ובא ואומר שהוא יהודי, אם יש לו חזקת כשרות ואם יש לחשוש לפסולי קהל במשפחתו. להלכה, גם בסוגיה זו נפסק שאף אם משפחתו אינה ידועה, יש לו חזקת כשרות, עיין **בית שמואל** סי' ב ס"ק ג, שהחמיר שכל שאין משפחתו ידועה אין לו חזקת כשרות, ולעומתו עיין **בפתחי תשובה** שם ס"ק ב, ו**באוצר הפוסקים** שם אות ד, שהעיקר כדעת המכשירים, וכן בשו"ת **יביע אומר** חלק ז אבן העזר סי' א האריך להוכיח שהעיקר כמכשירים.

יהדותם בדרך זו, על פי רצונם ובחירתם החופשית. יחד עם זאת, להקים צוות מיוחד של דיינים אשר יקדיש את זמנו ומרצו לנושא חשוב זה אשר יבדוק אם אכן יש רוב שמוכיח הלכתית את יהדותו של הפונה, בכל מקרה לגופו.

ח. מכיוון שגם מי שיעשה את הבדיקה והיא לא תוכיח את יהדותו לא ייפגע מכך, שהרי רוב היהודים אינם נושאים רצפים ייחודיים אלה, אין חשש שכל מי שיש לו ספק, והוא רוצה בכך, לערוך את הבדיקה. שהרי היא גם לא תוכיח ולא תוכל להוכיח העדר יהדות לבן הנבדק.

ט. כמו כן נדגיש, שלבדיקה זו אין משמעות לעניין אזרחותו הישראלית של הנבדק, ולכן אין כל חשש לאפליה כלשהי שתיווצר עקב הבדיקה.

ג. הסכמת מו"ר הרב זלמן נחמיה גולדברג

לעניין ניראין דברים אמיתיים ויש לסמוך עליהם למעשה.

זלמן נחמיה גולדברג

ד. דרך החישוב המתמטי

נספח מדעי לתשובה בעניין בירור יהדות על סמך בדיקה גנטית¹⁴

בנספח זה נסביר בקצרה את דרך החישוב המתמטית העומדת בבסיס השאלה אם ניתן להתייחס לתוצאות הבדיקה הגנטית כ"רוב" או אף כ"סימן מובהק".

העיקרון המתמטי שבו נהוג להשתמש במקרים כאלה הוא "חוק בייס" מתחום הסטטיסטיקה. נציג את החוק באמצעות הדגמת הפעלתו במקרה שלנו. אנו מעוניינים לברר מה הסיכוי שהנבדק הוא יהודי על סמך תוצאת הבדיקה הגנטית. התובנה הבסיסית של חוק בייס היא שלא ניתן לקבוע הסתברות זו ללא הנחה מקדימה (אפריורית) על הסיכוי שהאדם הוא יהודי, לפני ההסתמכות על הבדיקה הגנטית. זאת מכיוון שאחוז היהודים בעולם הוא קטן מאוד, פחות מ-1 ל-500, ולכן אפילו אם שכיחות ההפלוטיפ הנבדק אצל יהודים גדולה, למשל, פי 100 מאשר אצל גויים, עדיין מסתבר

14. נספח זה הוכן בסיוע ד"ר שי כרמי והרב פרופ' נתן קלר.

יותר שאדם שנמצא אצלו ההפלוטיפ הוא מהגויים ה"בודדים" שאצלם הוא נמצא "במקרה", מאשר שהוא יהודי.

פורמלית, החוק דורש כמה נתונים:

1. הסתברות אפריורית שהנבדק הוא יהודי (הסתברות זו צריכה להיקבע באופן בלתי תלוי מהבדיקה הגנטית, למשל על סמך אזור המוצא וראיות נוספות). נסמן זאת $Prob(Jewish)$.

2. ההסתברות שההפלוטיפ ימצא, בהינתן העובדה שהנבדק הוא יהודי. הסתברות זו צריכה להיבדק על ידי מחקר שבו נלקחים יהודים רבים ונבדק אצל כמה מהם ההפלוטיפ. נמצא. לדוגמא, לפי המחקרים הקיימים שבהם נבדקו מאות יהודים, למשל, השכיחות ביהודים אשכנזים של ההפלוטיפ השכיח ביותר, שסימונו K1a1b1a, קרובה ל-20%. נסמן זאת $Prob(DNA|Jewish)$.

3. ההסתברות שההפלוטיפ נמצא בהינתן העובדה שהנבדק אינו יהודי. הסתברות זו צריכה להיבדק על ידי מחקר שבו נלקחים גויים רבים ונבדק אצל כמה מהם ההפלוטיפ נמצא. נניח כי לפי המחקרים הקיימים שבהם נבדקו אלפי גויים, השכיחות שנמצאה אצל גויים קרובה ל-0.2%. נציין כי השכיחות האמיתית איננה ידועה עדיין ברמת דיוק נאותה (עקב מיעוט הנשאים הגויים – ראה בהמשך), והאחוז הנ"ל מוצג כאן רק לצורך הדגמת החישוב. נסמן זאת $Prob(DNA|Non-Jewish)$.

בהינתן נתונים אלו, נוסחת ביס גורסת שההסתברות שנבדק שנמצא אצלו ההפלוטיפ הוא יהודי היא:

$$P = \frac{Prob(DNA|Jewish)Prob(Jewish)}{Prob(DNA|Jewish)Prob(Jewish) + Prob(DNA|Non-Jewish)(1 - Prob(Jewish))}$$

נציב בנוסחה את הנתונים הבאים כדי לקבל הערכה שאדם שמוצאו מרוסיה וההפלוטיפ שסימונו K1a1b1a נמצא אצלו הוא יהודי. בתור הנחה אפריורית ניקח 1.5% שמייצג באופן שמרני את אחוז היהודים בברית המועצות (או בחלקים רלוונטיים מברית המועצות) לפני מלחמת העולם השנייה (בפועל האחוז גבוה יותר, אולי אף קרוב ל-2%). בהנחה ששכיחות ההפלוטיפ אצל יהודים ברוסיה היא 20%, ואצל גויים ברוסיה היא 0.2%, כפי שעלה מהניסויים, נקבל הסתברות של כ-60%, ובפרט מעל 50%, שנבדק שנמצא אצלו ההפלוטיפ הוא יהודי.

כמובן שאם ההסתברות האפריורית שהנבדק הוא יהודי גבוהה יותר מ-1.5%, הסיכוי הסופי יגדל בהתאמה. בפרט, אם ההסתברות האפריורית

קרובה ל-50% (כפי שקיים בחלק גדול מבירורי היהדות, אחרי הצגת הראיות), ההסתברות הסופית תהיה **למעלה מ-99%**.

על בסיס חישובים אלו אנו מציעים שבמקרים רבים, ובמיוחד כאשר קיימות ראיות נוספות ליהדות, ניתן יהיה להסתמך על תוצאות הבדיקה המיטוכונדריאלית מדין "רוב".

ייתכן שבמקרים חריגים ניתן יהיה להשתמש בה גם כ"סימן מובהק", אולם לשם כך צריך שההסתברות האפריורית ליהדות תהיה גבוהה מאוד (למעלה מ-90%), וגם אז ייתכן שלהלכה לא ניתן יהיה להתייחס לכך כ"סימן מובהק" אלא רק כ"צירוף סימנים בינוניים".

לסיום, יש להעיר שקיימים שני גורמים לחוסר דיוק בהסתמכות על המחקרים שנעשו עד כה.

1. ראשית, יהדותם ואי-יהדותם של הנבדקים לא נחקרה היטב, ולעיתים התבססה רק על הדיווח העצמי שלהם. אי דיוק זה עשוי לשנות את מסקנת הניסוי, ואולי אפילו באופן משמעותי, אבל הוא ככל הנראה עשוי רק להגדיל את הסיכוי לכך שאדם שההפלוטיפ נמצא אצלו הוא יהודי. למשל, זה המצב אם בין ה"גויים" הנבדקים יש בעצם יהודים שההפלוטיפ נמצא אצלם, ולכן שכיחות ההפלוטיפ האמיתית אצל גויים קטנה הרבה יותר ממה שנמצא בניסוי. ברמה התאורטית, אי דיוק מסוג זה יוביל להקטנת הסיכוי שמי שההפלוטיפ נמצא אצלו הוא יהודי, אבל ההקטנה צפויה להיות זניחה ברוב המקרים.

2. שנית, מכיוון שכמות הנבדקים במחקרים אינה גדולה מאוד, ישנה אי ודאות מסוימת סביב האומדן של שכיחויות ההפלוטיפים ביהודים ובגויים. למשל, אם נבדקו 10,000 גויים ונמצא ש-16 מתוכם נושאים את הגן, אז ייתכן שהשכיחות האמיתית היא 0.002 ואף יותר מכך, והדבר לא בא לידי ביטוי עקב העובדה שהדגימה הייתה קטנה מדי. הדרך להתמודד עם חשש זה היא שיטה סטטיסטית שנקראת רווח סמך, שבה במקום לחשב תוצאה מדויקת של הניסוי, מחשבים טווח תוצאות, שהתוצאה ה"נכונה" מוכלת בו בסיכוי גבוה של 95% לפחות. איננו מתארים כאן את החישוב מכיוון שהוא מסובך יותר מבחינה מתמטית, אולם ערכנו אותו ובדקנו את השפעתו על החישוב של חוק בייס שתואר לעיל ומצאנו שהתוצאות משתנות במידה מעטה מאוד, ולפיכך המסקנות שנכתבו לעיל נשארות בתוקף.

נספח מדעי מפורט

כ"ד במרחשוון תשע"ז

מאת: ד"ר שי צור ופרופ' קרל-קלמן סקורצקי

הנידון: דנ"א מיטוכונדרי ככלי בבירור מוצא אימהי

במהלך 20 השנים האחרונות התפרסמו אלפי מאמרים מדעיים שעשו שימוש בבדיקת המגוון הגנטי של הדנ"א המיטוכונדרי בחקר אוכלוסיות. בשל תכונותיו המיוחדות של הדנ"א המיטוכונדרי, ובמיוחד צורת הורשתו מאם לצאצאים בלבד, ניתן ללמוד באמצעותו על ההיסטוריה של אוכלוסיות ועמים ועל הקשר הגנטי ביניהם. גם אוכלוסיות ישראל נחקרו, ונמצא כי רובן היו מסוגרות מבחינה התרבותית במשך דורות רבים, ובחלקן התפתחו גם מאפיינים גנטיים ייחודיים בדנ"א המיטוכונדרי. בקרב יהודים אשכנזים, למשל, קיימות מספר תבניות גנטיות (הפלוטיפים) האופייניות להם בלבד. ואילו בקרב יהודי גרוזיה ויהודי הקווקז ישנם מאפיינים גנטיים בולטים אף יותר בהשוואה לשכניהם. נשאלת השאלה, האם צורת ההורשה המיטוכונדרית אשר תואמת את ההלכה בקביעת היהדות על פי מוצא האם תוכל לאפשר במקרים מסוימים לעזור ליהודים המתקשים להוכיח את מוצאם היהודי?

מונחים:

מוטציות/סמנים/שינויים גנטיים – שינויים שנוצרים באופן אקראי באותיות הקוד הגנטי וניתן לזהותם באמצעות ריצוף גנטי. לרוב מדובר בהחלפה של אותיות בקוד הגנטי. שינויים אלה עלולים לעתים לגרום למחלה גנטית, אך לרוב אין להם משמעות רפואית.

הפלוטיפ/תבנית/קבוצה גנטית – מקבץ של שינויים גנטיים בעמדות מסוימות בדנ"א המיטוכונדרי המאפיינים קבוצה גנטית מיטוכונדרית מסוימת, ומתגלים באמצעות ריצוף גנטי של פרטים מאוכלוסיות שונות.

הדנ"א המיטוכונדרי ככלי בחקר אוכלוסיות

הדנ"א המיטוכונדרי הוא מקטע גנטי קטן יחסית ומעגלי המורכב מ-16529 אותיות המצוי בתוך אברון בתא הקרוי מיטוכונדרון, והוא בא בנוסף לדנ"א בגרעין התא שמכיל את הרוב המוחלט של המידע הגנטי בצורת 3 מיליארד אותיות ב-23 כרומוזומים זוגיים. הדנ"א המיטוכונדרי הוא בעל עותק יחיד (לעומת שני עותקים של הדנ"א בגרעין), הוא אינו עובר ערבוב עם דנ"א מיטוכונדרי אחר (לעומת תופעת השחלוף, שמתרחשת בתאי המין בדנ"א הגרעיני ובמהלכה מתערבבים שני העותקים). הדנ"א

המיטוכונדרי מורש דרך הנקבות בלבד, מהאם לצאצאים, כלומר הזכרים אינם מורשים את הדנ"א המיטוכונדרי שלהם לילדיהם. התופעה נובעת מהעובדה כי תא הביצית הוא תא גדול מאוד ומכיל מספר רב של מיטוכונדרים, ואילו תא הזרע הוא תא קטן מאוד, המכיל מספר קטן ובנוסף, המיטוכונדרים בתא הזרע נהרסת באופן מכוון ומתוכנת בזמן יצירת הביצית המופרית.

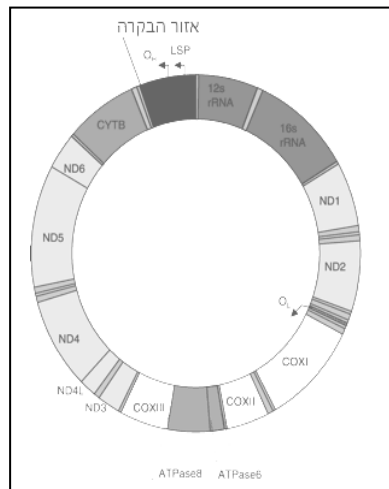
הדנ"א המיטוכונדרי בכל פרט זהה למעשה לזה של אמו, למעט שינויים גנטיים נדירים שמתרחשים באופן מקרי במהלך הדורות ובתדירות נמוכה (שינוי אחד ל-200 לידות באזור הבקרה של הדנ"א המיטוכונדרי, יוסבר בהמשך). בתנאים דמוגרפיים מסוימים, בזמן גדילה משמעותית של האוכלוסייה מבחינה מספרית וכאשר לאם כלשהי צאצאיות רבות יותר, השינוי החדש שנוצר עשוי להישמר

באוכלוסייה ואף להתפשט כך ששכיחותו עשויה לעלות במרוצת הדורות (אך ברוב המוחלט של המקרים הדבר אינו קורה, והשינוי נכחד מהאוכלוסייה או נשאר נדיר מאוד). וכך, במהלך הדורות מצטברים עוד ועוד שינויים המתווספים אחד אחרי השני במיקומים שונים על מקטע הדנ"א המיטוכונדרי (כאמור ישנו רק עותק אחד והדנ"א לא מתערבב, כך שהשינויים למעשה מצטברים בטור בזה אחר זה). תופעה זו התרחשה באופן בלתי תלוי בקרב ההורים הקדומים של אוכלוסיות העולם, והביאה לכך שלאוכלוסיות המתגוררות במקומות גיאוגרפיים שונים יש מאפיינים גנטיים מיטוכונדריים מסוימים ואופייניים שניתן לזהותם. בני אוכלוסיות אלה הם לרוב צאצאי האימהות הקדומות שחיו באותו אזור גיאוגרפי בעבר, ועל כן גם נושאים את הדנ"א המיטוכונדרי שלהן. היכולת היום לזהות באמצעים מדעיים את השינויים הגנטיים בדנ"א המיטוכונדרי מאפשרת ללמוד על מקורותיה של אוכלוסייה כלשהי, על התהליכים הדמוגרפיים שעברה, ועל קשרים בין אוכלוסיות שונות. מכאן גם ניתן ללמוד מהכלל אל הפרט, על מוצאו האימהי של אינדיבידואל והשתייכותו לאוכלוסייה כלשהי.

נמצא כי מבחינה סטטיסטית ניתן לחשב את קצב הופעת השינויים וכך לתארך את זמן היווצרות הפלוטיפ, מעין שיעור מולקולרי שבו כל "תקתוק" מוגדר כהופעת מוטציה חדשה. מכיוון שבממוצע מופיע שינוי חדש בדנ"א המיטוכונדרי פעם אחת בכ-200 לידות, ובהתחשבות בפרמטרים נוספים כגון אורך דור, גודל האוכלוסייה וקצב גדילתה, ניתן לבנות משוואה לחישוב זמן מקורב של היווצרות הפלוטיפ כלשהו. כמובן, שהזמן המחושב אינו מדויק וקיימות נוסחאות שונות לחישובו, אך הדבר מאפשר אומדן כללי של התקופה שבה נוצר הפלוטיפ. באופן שכזה חושבו מועדי היווצרותן של הקבוצות הגנטיות השכיחות באשכנזים, ונמצא כי הן נוצרו בממוצע לפני כ-2500-750 שנה (Behar 2006).

האזורים בדנ"א המיטוכונדרי (האזור המקודד ואזור הבקרה) איור א'

הדנ"א המיטוכונדרי המעגלי כולל במרבית שטחו רצף דנ"א המקודד לגנים אשר נושאים את ההוראות ליצירת חלבונים, אך חלק קטן מהדנ"א



המיטוכונדרי מכיל אזור אשר אינו מקודד לחלבון, אזור זה מכונה "אזור הבקרה" והוא טומן בחובו את אתרי הרגולציה הקובעים מתי ואיך יש לבצע שכפול של הדנ"א המיטוכונדרי. אורכו של האזור הוא בערך 1000 אותיות, והוא מחולק על פי רב לשני חלקים, HVS1 ו-HVS2. מה שמייחד את אזור הבקרה הוא קצב מוטציות גבוה הרבה יותר, כמעט פי 10 מאשר באזור המקודד. כל הפלוטיפ מיטוכונדרי מאופיין על ידי עשרות שינויים גנטיים, רובם

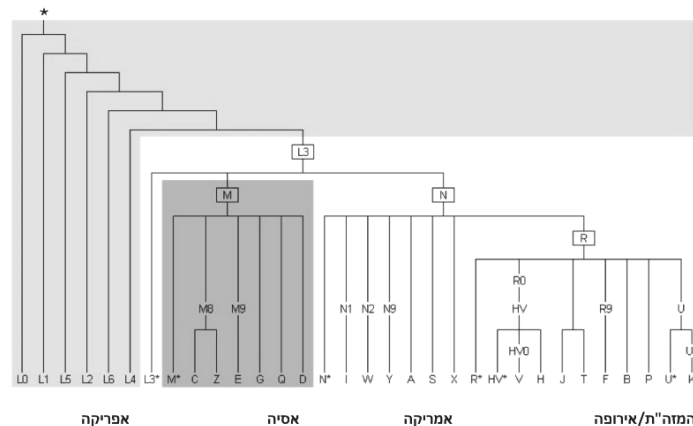
מצויים באזור המקודד לגנים. אך בגלל שקצב השינויים ב-HVS1 הוא גבוה מאוד, ניתן ברוב המקרים רק באמצעות הריצוף של אזור קטן זה לזהות את הקבוצה הגנטית שאליה משתייכת הדגימה של הנדגם.

עץ המשפחה של הקבוצות הגנטיות בדנ"א המיטוכונדרי

כל הקבוצות הגנטיות, המאופיינות על ידי מקבץ של שינויים גנטיים מתייחסות זו לזו כמו עץ משפחה בעל ענפים וגזע, כאשר שורש הגזע הוא באם קדומה אחת. במשך הדורות הרבים הצטברו שינויים גנטיים משמעותיים בצאצאיה שנפרדו ויצאו לארבע רוחות שמים, כך שהיום ניתן לזהות בקרב האנושות קבוצות גנטיות נבדלות אשר נמצאות בזיקה גיאוגרפית. כך קל מאוד למשל לקבוע את מוצאו הגיאוגרפי הכללי של אדם (מזרח אסיה, הודו, אירופה והמזרח התיכון, אפריקה) מכיוון שלכל יבשת קיימות קבוצות גנטיות האופייניות לה (איור ב'). אך כשמנסים לתאר אוכלוסייה ברמת אבחנה גבוהה יותר, יש צורך לבצע אפיון גנטי עדין יותר, שמאפשר לאבחן בין תת-קבוצות גנטיות, כלומר ענפי משנה, בתוך הקבוצות הגדולות של האנושות. לדוגמא, הקבוצה גנטית המיטוכונדרית המכונה K נפוצה רק במזרח התיכון ובאירופה, ומאופיינת על ידי מקבץ של שינויים במיקומים שונים בדנ"א המיטוכונדרי (איור ג'). כאשר בודקים לעומק באמצעות ריצוף מלא של הדנ"א המיטוכונדרי ניכר שקיימים עוד ועוד ענפי משנה בתוך K, שמוגדרים על ידי שינויים גנטיים מסוימים.

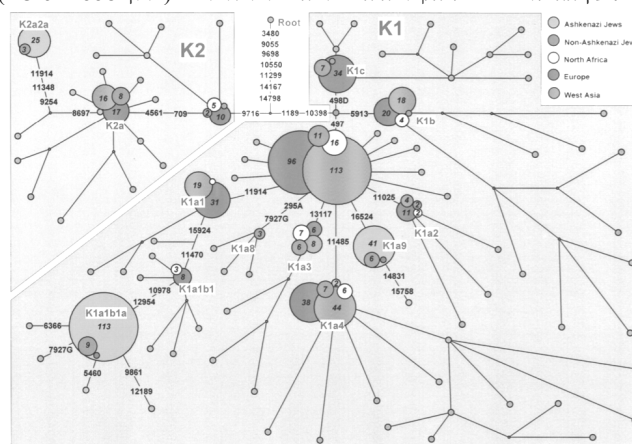
שינויים בעמדה 10398 ו-1189 מאפיינים תת-קבוצה K1, ואחרים בעמדה 9718 מאפיינים את הקבוצה K2. וכן הלאה, כך אפשר להגדיר עוד ועוד ענפי משנה אם הם קיימים. הקבוצה הגנטית השכיחה ביותר באשכנזים משויכת לקבוצה K1a1b1a, תת-ענף בתוך K, אשר לה מקבץ מאוד ספציפי של שינויים גנטיים באזור המקודד בעמדה 10978 ו-12954 ובמקביל גם באזור הבקרה של הדנ"א המיטוכונדרי בעמדות 16223 16224 16234. בסך הכול, קבוצה K כוללת שלוש קבוצות השכיחות ביהודים אשכנזים בלבד: K1a1b1a, K2a2, K1a9.

איור ב': עץ ההפלוטיפים המיטוכונדריים העולמי של האדם



(*Native Americans)

איור ג': עץ ההפלוטיפים של הקבוצה הגנטית המיטוכונדרית K (מתוך Behar 2006)



מגוון גנטי ותופעות דמוגרפיות המשפיעות על הרכב גנטי של אוכלוסייה

המגוון הגנטי בדנ"א המיטוכונדרי נוצר מהופעה אקראית של שינוי חדש, המכונה גם מוטציה. במהלך יצירת טריליוני התאים בגוף מתא יחיד מופרה של זרע וביצית, יש צורך לתא זה להתחלק ולהשתכפל כדי ליצור את האדם השלם על מורכבותו הרבה. נמצא שכל תא בגוף מכיל את כל אותו המידע הגנטי המלא של פרט כלשהו. המידע הגנטי חיוני לחיים, מכיוון שהוא מכיל את ההוראות כיצד לייצר את מרכיבי התא החדש הנוצר. לשם כך, במהלך כל חלוקה ושכפול התא קיים צורך ליצור עותק שלם של כל הדנ"א המכיל 3 מיליארד אותיות. בתהליך זה קיימים חלבונים רבים המעורבים, חלקם כאלה שיוצרים את העותק הנוסף וחלקם כאלה האחראים על הגנה ותיקון של טעויות גנטיות נדירות שקורות בתהליך השכפול. אם טעויות אלה מתרחשות במהלך יצירת תאי הגוף הרגילים, הן עלולות להביא להופעה חלילה של גידול סרטני. ואם טעויות השכפול מתרחשות במהלך יצירת תאי הנבט, ביצירת הזרע בגבר והביצית באישה, השינויים החדשים עשויים לעבור לצאצאים (וגם עלולים לגרום למחלות גנטיות נדירות). טעויות שכפול אלה הם השינויים הגנטיים, רובם הגדול אינם מזיקים ואף יש גם יתרון בקיומם כי הם מעלים את המגוון הגנטי של האוכלוסייה.

מבחינה ביולוגית, יש חשיבות מאוד גדולה בקיום מגוון גנטי, אילולא המגוון הגנטי כל בני האדם היו למעשה כתאומים זהים, נראים דומה ומגיבים באופן דומה לסביבה משתנה. המגוון הגנטי מאפשר סיכוי טוב יותר להישרדות המין מכיוון שאנשים בעלי תכונות גנטיות מסוימות עשויים להגיב טוב יותר לתנאי סביבה מסוימים וחדשים, לדוגמא, התפרצות של מגיפה כלשהי, כך שחלקם יוכלו לשרוד ולהמשיך ולקיים את המין האנושי. שינוי גנטי יכול לגרום למחלה חמורה כאשר הוא גורם לפגיעה בפעילות החלבון שאליו הוא מקודד. אך במרבית המקרים לשינויים גנטיים חדשים אין משמעות ביולוגית והם נחשבים ניטרליים, כך גם מרבית השינויים בדנ"א המיטוכונדרי.

כאשר נוצרות מוטציות חדשות בנולדים, המגוון הגנטי הולך וגדל, מנגד, המגוון הגנטי גם הולך וקטן. כאשר בני-אדם מתים, התכונות הגנטיות הייחודיות שלהם נעלמות, והסמנים הגנטיים הייחודיים להם ייעלמו עמם, אלא אם כן הם הורישו אותם לילדיהם. במקרים נדירים מופיע שינוי גנטי חדש באם שחיה בקרב אוכלוסייה קטנה יחסית ומבודדת ובתקופה היסטורית של התרחבות וגדילה מבחינה מספרית של האוכלוסייה. נניח כי לאם זו יהיו צאצאים רבים וגם להם יהיו צאצאים רבים, במקרה כזה ייתכן שהמוטציה החדשה שהופיעה בה תתפשט באוכלוסייה במהלך הדורות ושכיחותה תלך ותגדל. מצד שני, אילו נושאת השינוי החדש תהיה

עיריית, המוטציה החדשה תעלם מהאוכלוסייה לאחר מותה. כאשר האוכלוסייה כבר גדולה השכיחויות היחסיות של המוטציות הנפוצות מתייצבות, ואין אפשרות שמוטציה חדשה תהפוך לשכיחה גם לא לאחר דורות רבים (אלא אם היא מקנה יתרון הישרדותי והתרבותי משמעותי לנושאה). התופעה הדמוגרפית-ביולוגית שתוארה מכונה סחיפה גנטית, ומתרחשת בעיקר באוכלוסיות קטנות. גורם דמוגרפי-ביולוגי חשוב נוסף הוא תופעת ההורה המייסד. כאשר מעט פרטים מייסדים אוכלוסייה חדשה, צאצאיהם לאחר דורות יישאו את הרכיב הגנטי שלהם. וכך, מאפיינים גנטיים ייחודיים ונדירים באוכלוסייה הכללית עשויים להיות שכיחים מאוד באוכלוסייה חדשה קטנה ומבודדת שנוסדה על ידי אנשים שנשאו מאפיינים נדירים אלה באוכלוסיית המקור. תופעות דמוגרפיות-ביולוגיות חשובות נוספות המשפיעות על המגוון הגנטי באוכלוסייה הן: בידוד, הגירה לתוך האוכלוסייה (במקרה שלנו התייהדות-גיוור) והגירה החוצה מהאוכלוסייה (במקרה שלנו טמיעה). אוכלוסייה מבודדת תרבותית או פיזית, תשמור על הרכבה גנטי ועל ייחודה, ואף יתפתחו בה אלמנטים ייחודיים חדשים כתוצאה מזיווגים שמתקיימים רק בקרב בני האוכלוסייה בלבד. מנגד, ככל שהמידה היחסית של ההגירה לתוכה תהיה גבוהה יותר, האוכלוסייה תלך ותהיה דומה יותר גנטית לאוכלוסייה המארחת. אך גם כאשר ההגירה פנימה היא במידה נמוכה, אך באופן קבוע ובמשך דורות רבים, תהיה לה השפעה משמעותית על ההרכב הגנטי של האוכלוסייה. הגירה החוצה תביא להימצאותם של המאפיינים הגנטיים הייחודיים השכיחים באוכלוסייה המבודדת, גם באוכלוסיות אחרות אך בשיעור נמוך.

לאוכלוסיות סגורות ומבודדות שהוקמו על ידי מעט מייסדים יש בדרך כלל מאפיינים גנטיים ייחודיים. אוכלוסיית האשכנזים היא אחת האוכלוסיות שנחקרו גנטית במידה הרבה ביותר, במיוחד בהקשר של מחלות תורשתיות. האוכלוסייה נוסדה על ידי יהודים שנודדו למרכז אירופה ומשם בעקבות הרדיפות נעו למזרח אירופה. האוכלוסייה גדלה משמעותית ב-1000 השנים האחרונות, ויחד עם זאת הייתה מבודדת יחסית מהאוכלוסייה הסובבת. האוכלוסייה, בעיקר בשלביה המוקדמים, זכתה גם להיות מושפעת במידה מסוימת מגיוור מקומי, ומאידך, בתקופה המודרנית מתופעה של הגירה החוצה והיטמעות. כתוצאה מהגורמים הדמוגרפיים הללו (אוכלוסייה קטנה עם מעט מייסדים, בידוד התרבותי, התרחבות) האוכלוסייה היא הומוגנית יחסית מבחינה גנטית, ומאופיינת על ידי סמנים גנטיים הייחודיים לה.

בהיסטוריה של עם ישראל בגלויות השונות ניכר שכל העדות הושפעו בדרך כלל במידה שונה ובאופן עצמאי ובלתי תלוי מכל סוגי התופעות הדמוגרפיות-ביולוגיות שהוזכרו לעיל: סחיפה, הורה מייסד, הגירה ובידוד.

וכך, מתוך חקר ההרכב הגנטי של האוכלוסיות והעדויות של היום ניתן ללמוד על התהליכים ההיסטוריים והדמוגרפים שאוכלוסייה כלשהי עברה.

ניתן לשער כי המגוון הגנטי של האוכלוסייה הקדומה והמקורית בארץ ישראל של ימי הבית השני היה גדול, ומבחינה מיטוכונדרית הכיל מאות סוגי הפלוטיפים שונים, בשכיחויות שהיו אופייניות לזמן ההוא. גם אז, לגורמים הדמוגרפיים שהוזכרו, כולל הגירה וגיוור, הייתה השפעה על המגוון הגנטי של האוכלוסייה. התייחדות הייתה לרוב בתוך המרחב של ארץ ישראל ושכנותיה בין אוכלוסיות שגם ככה דמו בתכונותיהן הגנטיות ליהודים. בעקבות עזיבת היהודים את ארץ ישראל לגולה נוסדו קהילות חדשות אשר הרכבן הגנטי הושפע ממייסדיהן והתהליכים הדמוגרפיים שעברו במהלך הדורות. הפלוטיפ נדיר מאוד באוכלוסיית ישראל הקדומה עשוי היה להפוך לשכיח מאוד באחת מן עדות הגולה ולהיכחד בעדה אחרת. המאפיינים הגנטיים של כל עדה התפתחו לרוב באופן בלתי תלוי בעדות אחרות ובהתאם לגורלם בפניה זו או אחרת של העולם. כיום אנו מוצאים קהילות קטנות סגורות ומבודדות לאורך זמן רב מאוד שמכילות מעט הפלוטיפים (קווקז, גאורגיה, לוב), קהילות גדולות יותר, למשל קהילה שספגה את גירוש ספרד שבה נמצא מגוון גבוה יותר של הפלוטיפים (מרוקו, תורכיה), וגם קהילות גדולות אך סגורות ועתיקות שבהן נמצא מגוון גנטי גדול יותר אך גם מספר הפלוטיפים ייחודיים (עיראק, איראן, אשכנז), נמצאות גם קהילות שחוו גיוור מקרב הסביבה המקומית עם הפלוטיפים ממוצא מקומי במידות משתנות (הודו). בחלק מהעדות קל יותר לענות על שאלות של גיוור והגירה מכיוון שהרקע הגנטי המזרח תיכוני הקדום של היהודים שהגיעו למקום שונה באופן מהותי מהגנטיקה של האוכלוסייה המקומית (יהודי אירופה, יהודי הודו, יהודי סין). ולעומת זה, ההבחנה בין יהודים מקומיים לתושבי המזרח התיכון הצפוני של היום באזורנו היא הרבה יותר קשה (דרוזים, כורדים, קפריסאים, סורים) [אך לא ערבים דרומיים] בגלל רכיב מזרח תיכוני קדום די דומה. בנוסף לכך מתווספת בעיית המדגם המדעי הזמין למחקר, שהוא בשלב זה מצומצם, במזרח התיכון, לעומת המדגם הגדול והזמין של אירופאים.

ההרכב הגנטי של יהודי אשכנז

במחקר שבוצע במעבדתו של פרופ' סקורצקי (Behar et al. 2006), שכלל 583 יהודים אשכנזים ו-11452 אירופאים לא יהודים נמצא כי לפחות 40% מאוכלוסיית האשכנזים נושאים 4 סוגים ייחודיים של דנ"א מיטוכונדרי (המכונים K1a1b1a, N1b, K2a2, K1a9) אשר לא נמצאו כלל באירופאים שאינם יהודים, למעט מספר מצומצם של מקרים שהמוצא בהם אינו ברור

(קרוב לוודאי יהודי). כלומר, למעלה מ-3 מיליון אשכנזים הם למעשה צאצאיהם ממש של ארבע אימהות שהן בין המייסדות של האוכלוסייה האשכנזית. יחד עם זאת, קיים גם שיעור מסוים של יהודים מקרב האוכלוסייה האשכנזית שנושאים דנ"א מיטוכונדרי שאינו ייחודי לאשכנזים בלבד ומצוי גם באוכלוסיות אחרות של לא יהודים. מחקר נוסף (Feder et al. 2007) השווה 342 יהודים מפולין ומרוסיה ל-637 לא יהודים מאותן ארצות. גם מחקר זה הראה הפרדה ברורה במאפיינים המיטוכונדריים בין אשכנזים יהודים לבין אירופאים לא יהודים. המחבר ציין כי זרימת גנים בין האוכלוסיות הייתה נמוכה ביותר אם בכלל. גם מחקר זה ציין שחלק ניכר מהאשכנזים נושאים דנ"א מיטוכונדרי ייחודי אשר לא נמצא בלא-יהודים. לאחרונה פורסם מחקר נוסף (Costa et al. 2013) שכלל למעלה מ-30000 דגימות מאירופה (בתוכם כנראה גם דגימות של יהודים) ו-800 דגימות של יהודים אשכנזים. גם מחקר זה הסכים וחזק את הממצא כי לאחוז גבוה מהיהודים ממוצא אשכנזי יש דנ"א מיטוכונדרי ייחודי (בנוסף, המחקר טען כי מקורו של הדנ"א המיטוכונדרי הייחודי הוא ברובו מאירופה דווקא ולא מהמזרח התיכון. עם זאת, קיימת ביקורת רבה על מסקנה זו, ויש חוקרים רבים החולקים על המתודולוגיה אשר הובילה לקביעתה).

כאמור, באשכנזים נמצא שלפחות 40% נושאים סמנים ייחודיים ושכיחים בדנ"א המיטוכונדרי המופיעים באופן בלעדי בהם, ולא בשכניהם האירופאים שאינם יהודים. תמונת ההפלוטיפים בקרב יהודי גרוזיה ויהודי הקווקז היא חד-משמעית אף יותר. בשתי האוכלוסיות הללו נמצא כי קיים הפלוטיפ אחד שהוא שכיח ושולט באופן ברור בקרבם: 57%-ו-59% בהתאמה. ניתן ללמוד מכך שאוכלוסיות אלה היו סגורות ומבודדות באופן הרמטי במשך דורות רבים, וכיום, רבים הם למעשה צאצאים של אותה אם אחת קדומה. מהכלל אל הפרט, משמעות הדבר היא שאדם הנושא סמנים אלה בדנ"א המיטוכונדרי ניתן לקבוע את מוצאו מצד אמו בוודאות גבוהה עד מוחלטת כבעל מוצא אימהי המשוך לאוכלוסיות אלה (איורים ד'-ו').

תהליך הבדיקה

לצורך בדיקת הדנ"א יש צורך בהפקתו מתוך תאי הגוף של הנבדק. השיטה הרווחת לכך היא באמצעות בדיקת דם והפקת הדנ"א מתאי הדם הלבנים המכילים דנ"א (תאי דם אדומים אינם מכילים דנ"א). אין ספק שזו שיטה שאינה נעימה ודורשת מומחיות מיוחדת ללקיחת דם על ידי איש רפואה. לכן פותחו דרכים קלות ופשוטות יותר להשגת מקור לתאים המכילים דנ"א, באמצעות איסוף רוק לתוך מבחנה או באמצעות דגימה של רירית הפה מפנים הלחי על ידי מקלון שבראשו יש מעין מברשת קטנה.

באופן כזה נאספים תאי גוף המכילים דנ"א במידה מספקת. אמנם ייתכן שכמות התאים תהיה קטנה יותר בשיטות אלה (לעומת הפקה מדם), ונוסף לכך, הדגימה הסופית תכלול גם דנ"א של חיידקים מחלל הפה ואולי גם משיירי מזון, אך זה אינו מפריע או משפיע על הבדיקה הגנטית, שהיא מאוד ממוקדת לרצף המיטוכונדרי בגנום האנושי. על מנת לוודא שהדגימה היא אכן של זה הדרוש בדיקה, על החוקר להיות נוכח עד לביצוע הבדיקה או לבצע בעצמו את הדיגום של הנבדק. חשוב גם שהחוקר לא ייגע בעצמו במברשת כדי שלא להכניס כמויות מזעריות של הדנ"א שלו לדגימה – כדי למנוע מצב כזה, החוקר לובש כפפות או שהנבדק מבצע את לקיחת דגימת תאי הלחי על ידי המברשת ללא נגיעה כלל של החוקר.

הפקת הדנ"א מהתאים מתבצעת על ידי העברת הדגימה בתהליך כימי שבמהלכו מופרדים חלקי התא ממרכיביהם והדנ"א שנמצא בתוך התא מבודד. כל תא מורכב מתרכובות אורגניות מגוונות ובמיוחד מחלבונים ומשומנים. לדנ"א יש תכונות פיזיקליות שמאפשרות לו להתמוסס במים ובמקביל גם לשקוע ולהפוך ל"מוצק חוטי" לבנבן בנוכחות תמיסת מלח מרוכזת. על כן, בתהליך מסודר של המסה בחומרים אורגניים ולסירוגין המסה במים בריכוזי מלח משתנים, מסולקים כל החומרים האורגניים, השומניים, (הידרופוביים) ונשארים רק חומרים המסיסים במים ובתוכם הדנ"א. בשלב הבא נקבע הרצף של האזור המכיל את המידע שאנו חפצים בו בדנ"א המיטוכונדרי. הדבר נעשה על ידי טכניקה שבמהלכה עושים שימוש בחלבון משכפל דנ"א שמופק מחיידקים ובחתיכות קצרות של דנ"א שמשמשות כתחלים ותוחמות את האזור שאותו רוצים לרצף. זהו תהליך בסיסי מדויק ומוכר מאוד בגנטיקה, והוא כלי שגרתי באבחון גנטי וזיהוי של שינויים גנטיים הגורמים למחלות תורשתיות, זיהוי פלילי וכד'.

בתהליך הבדיקה הגנטית אנו בדרך כלל מתחילים בריצוף של מקטע ה-HVS1 באזור הבקרה המיטוכונדרי (כ-500 אותיות) לצורך זיהוי ראשוני של השינויים הגנטיים, ועל מנת לנסות לשייכם לקבוצה גנטית מסוימת. בהמשך, על מנת לוודא את ההתאמה בין הרצף באזור הבקרה לבין הקבוצה הגנטית שמאופיינת על ידי שינויים באזור המקודד, יש לוודא קיומם באמצעות ריצוף נוסף וספציפי שלהם על פי המיקום המצופה שלהם בדנ"א המיטוכונדרי. לחלופין ניתן פשוט לרצף באופן מלא את כל הדנ"א המיטוכונדרי (16569 אותיות) ולקבל את מקסימום המידע שהוא צופן בתוכו. את קיום השינויים מזהים כאשר משווים את הרצף שנמצא באותו אדם לרצף רפרנס מדעי (המכונה CRS), שהוא רצף ייחוס שאליו משווים כל המדענים את הרצפים של הנבדקים. בכל המחקרים מבצעים ריצוף של אזור הבקרה, מכיוון שהוא מכיל מידע רב ערך בגלל גיוונו הגנטי. עד כדי כך,

שברוב המקרים די בבדיקה של המקטע HVS1 של אזור הבקרה כדי לקבוע מהי הקבוצה הגנטית שאליה משתייך הדנ"א המיטוכונדרי של הנבדק. לצורך כך, קיימת זמינות גבוהה של בסיסי נתונים בספרות המקצועית המכילים דגימות מאוכלוסיות שונות והרצפים של HVS1 שנמצאו בהם. אנו עושים שימוש בבסיס נתונים כזה על מנת להשוות את התוצאות שמתקבלות אצל הנבדקים ולברר באילו עוד אוכלוסיות נמצאו רצפים אלה. יחד עם זאת, בהרבה מקרים אין די בריצוף HVS1 לבדו על מנת לקבל תשובה מוחלטת על הקבוצה הגנטית שאליה משתייך הנבדק. ובמקרים אלה יש צורך לבצע בירור נוסף של האזור המקודד על מנת לאשר את הקבוצה הגנטית. למשל במקרה של הפלוגרופ K אי אפשר לדעת רק על סמך HVS1 אם הדגימה שייכת לאחת מהקבוצות האופייניות לאשכנזים, מכיוון שרצפים דומים של HVS1 נמצאים בשתי קבוצות גנטיות שונות ואף בלא יהודים בשכיחות גבוהה (איור ג'). ורק אפיון של אותיות מסוימות במיקומים ידועים מראש באזור המקודד יאפשרו לזהות אם מדובר בתת-הקבוצה K המצויה באשכנזים. בכל מקרה, תמיד רצוי לבדוק גם אם קיימת התאמה בין השינויים הגנטיים שזוהו באזור הבקרה, אל מול השינויים הצפויים באזור המקודד של הדנ"א המיטוכונדרי, או לרצף את מלוא אורכו של הדנ"א המיטוכונדרי.

רוב המעבדות שמבצעות בדיקות גנטיות מבצעות זאת באופן מסודר ומדויק, ולכן אמורות לספק תוצאות טובות. אך מכיוון שמדובר בתהליך מעבדתי מורכב וידיני בדרך כלל ייתכנו מקרים של החלפת מבחנות או קריאה שגויה של הרצף הגנטי. על כן, קיימת עדיפות משמעותית לביצוע האנליזה במעבדות אמינות בעלות ניסיון בשטח זה, או לבצע זאת בחברות מסחריות המתמחות בניתוח רצפי דנ"א מיטוכונדרי. לרוב, לחברות אלה קיים מסלול מעבדתי רובוטי וממוחשב ולכן מפקח היטב לצורך עבודה עם אלפי דגימות. כמו כן, לחברות כאלה יש ניסיון עם הגנאלוגיה המורכבת של הדנ"א המיטוכונדרי והבנת אילו שינויים גנטיים יש לבדוק. חברות אלה גם מציעות מוצרים של ריצוף מלא של הדנ"א המיטוכונדרי שזו הבדיקה האיכותית ביותר מבחינה מדעית, והשוואתו אל מול בסיס נתונים קיים שנאגר בחברה כבדיקה נוספת.

המדגם

המדגם המדעי שמולו משווים את תוצאות הריצוף מורכב מדגימות של אנשים ממוצא ידוע. מגויסים למדגם מדעי רק אנשים בוגרים שמוצא כל ארבעת הסבים והסבתות שלהם הוא זהה. באופן כזה מקבלים תמונת מצב של האוכלוסייה לפני כ-100 שנה בערך, שזו תקופה שבה הניידות האנושית

הייתה עדיין יחסית נמוכה ולפני התמורות הדמוגרפיות הגדולות של המאה ה-20. מדגמים אלה משמשים מקור טוב יחסית לבחינת שכיחות ההפלוטיפים הנבחנים. מאגרי דגימות המשמשות כבסיס להשוואת תוצאות מכילות כרגע רצפים של HVSI של 2000 יהודים מישראל, מתוכם 623 אשכנזים, שנאספו במעבדתו של פרופ' סקורצקי, וכ-20 אלף דגימות של אוכלוסיות אירופה והמזרח התיכון של אנשים שלכאורה אינם יהודים שנאספו מתוך תוצאות שפורסמו בספרות במאות מחקרים. מטעמים מובנים, לא ניתן לפסול אפשרות שנדגמים בעלי מוצא לא ודאי או כאלה שמזהים את עצמם כבני לאום כלשהו על אף יהדותם נכללו במאגרים שפורסמו על ידי חוקרים מחו"ל. בנוסף לכך, תהליך ההתבוללות והטמיעה בתקופה המודרנית הביא ודאי לכניסה למאגר של אנשים ממוצא יהודי שאינם מודעים לכך. בנוסף למאגרים המדעיים, קיימים מאגרים מסחריים גדולים מאוד המכילים מיליוני דגימות ומתוכם אלפי דגימות של אשכנזים אך אין אליהם גישה ללא תשלום לחברה שמבצעת את הבדיקה, וגם קיימת בעיה מהותית במאגרים הללו מכיוון שהשיוך לאוכלוסייה הוא סובייקטיבי ומבוסס על זיהוי עצמי של הנבדק עצמו ששילם עבור הבדיקה הגנטית, ולא נקבע אובייקטיבית על ידי חוקר מומחה לדבר.

סטטיסטיקה – משמעות גודל המדגם

ככל שהמדגם מולו מבצע ההשוואה נרחב יותר, כך ניתן לאפיין וללמוד על מהותם של ההפלוטיפים השכיחים פחות באוכלוסייה. ההפלוטיפים השכיחים שנמצאים בתדירות גבוהה בקרב האוכלוסייה הנבדקת, וצפוי שישמרו על שיעורם היחסי באוכלוסייה גם כאשר המדגם קטן יחסית. לעומת זאת, הפלוטיפים נדירים או כאלה שהם בשכיחות מאוד נמוכה באוכלוסייה, צפוי שיבואו לידי ביטוי נרחב יותר במדגם גדול יותר. במדגם נרחב יותר גם מתגלים מספר רב יותר של הפלוטיפים ייחודיים שלא היו מתגלים במדגם הקטן יותר. ניתן לראות דוגמה לכך בגרפים המצורפים של שיעור ההפלוטיפים בקהילות אשכנז, גרוזיה ואזרבייג'ן (איורים ד'-ו'). המדגם של האשכנזים הגדול יותר מכיל מגוון רחב יותר של הפלוטיפים נדירים המופיעים רק פעם אחת במדגם. ואילו במדגם הקטן יותר של עדות גרוזיה והקווקז מספר ההפלוטיפים הוא הרבה יותר מצומצם.

שתי גישות הבדיקה

קיימות שתי גישות לשימוש באפיון גנטי של הדנ"א המיטוכונדרי לצורך בדיקת מוצא של אדם: שיטה גנאלוגית ושיטה הסתברותית. בשיטה הגנאלוגית אנו מנסים להתחקות אחר עץ המשפחה באמצעות גנטיקה של

האדם הנבדק. כלומר מבצעים אפיון גנטי של הדנ"א המיטוכונדרי בנבדק, מזהים את השינויים הגנטיים, ומנסים למצוא בני אדם נוספים ממשפחתו המשויכים לאותו ענף גנטי אימהי. בהמשך אנו מנסים לברר אם ידוע מי מהם הוא יהודי או היה יהודי וכך להסיק על זהות הנבדק ועל קשריו המשפחתיים. כאשר אנו מוצאים שני בני אדם שנשאלת השאלה אם הם צאצאיה של אותה אם, קל לבדוק במקרה כזה את הדנ"א המיטוכונדרי ולברר אם לשניהם יש את אותו הפלוטיפ. כאשר האם המשותפת אמורה להיות רחוקה דורות ספורים – אין ציפייה שיימצא הבדל בין הקבוצות הגנטיות של הנבדקים (במקרה חריג ביותר יימצא הבדל אחד). באופן זה ניתן למעשה להוכיח קרבה משפחתית מצד האם. בעיה מהותית בשימוש בשיטה זו מופיעה כאשר מזוהה הפלוטיפ שכיח מאוד באוכלוסייה הכללית (גם ביהודים וגם בלא יהודים), קיים סיכוי מסוים שלשני אנשים יהיה אותו הפלוטיפ גם אם אימם המשותפת אינה מהדורות האחרונים אלא קדומה מאוד (לדוגמא, אם שכיחות הפלוטיפ היא 10% באוכלוסייה הכללית, אזי יש סיכוי של 10% שנבדק שני יהיה גם נשא של אותו ההפלוטיפ). על כן כלי זה יעיל מאוד במקרים שבהם ההפלוטיפ הנבדק אינו שכיח והקשר המשפחתי הנבדק הוא ברור, או במקרים שבהם ההפלוטיפ שכיח אך מוכר כנפוץ בקרב אנשים ממוצא יהודי. במקרים יוצאי דופן ניתן לבצע ריצוף מלא של הדנ"א המיטוכונדרי, דבר שעשוי לאפשר גילוי של שינויים גנטיים ייחודיים שאינם נפוצים באוכלוסייה הכללית, ואת התאמתם בין הנבדקים.

תוצאות האנליזה ההסתברותית

בחנו באמצעים סטטיסטיים את כל רצפי ה-HVS1 שזוהו במדגמים של יהודי אשכנזי, גרוזיה ואזרבייג'ן. נבדקה שכיחותו של כל רצף במדגם של היהודים. רצף זה נבדק אם קיים ובאיזו שכיחות במדגם של הלא יהודים מאזור אירופה והמזרח התיכון (מערב אירו-אסיה). באמצעות נוסחת באייס (Bayes) ניתן לחשב מהי ההסתברות שאדם בעל רצף זה הוא יהודי. המושג הסתברות נותן ביטוי מספרי בין 0 ל-1 למידת הסבירות לקיומו של מאורע מסוים. כאשר מאורע בלתי אפשרי הוא בעל הסתברות 0, ומאורע ודאי הוא בעל הסתברות 1. בגרפים המצורפים למטה מתוארים כל ההפלוטיפים (על פי רצף ה-HVS1 בלבד) שזוהו במדגם של היהודים בשלוש אוכלוסיות: יהודים אשכנזים (623 נבדקים), יהודים מגרוזיה (74 נבדקים) ויהודים מאזרבייג'ן (58 נבדקים). גובה העמודה מיצג את שכיחות ההפלוטיפ באוכלוסייה, ועל העמודה עצמה מתואר שם ההפלוטיפ יחד עם רצף ה-HVSI וכן מצוין גם באופן מספרי שכיחותו באוכלוסייה הנבדקת. כמו שניתן לראות, יש מספר עמודות גבוהות מאוד שמייצגות את ההפלוטיפים

השכיחים מאוד באוכלוסייה הנבדקת, ובסמוך להן גם עמודות מאוד נמוכות המייצגות הפלוטיפים נדירים מאוד שנמצאו פעם אחת במדגם הנבדק. מעל העמודות משורטט קו אדום. קו זה מייצג את הערך ההסתברותי על פי נוסחת באייס, כלומר מה ההסתברות שאם זיהינו הפלוטיפ זה באדם כלשהו שהוא יהיה משויך לאוכלוסיית היהודים הנבדקת (אשכנזים, גרוזיה, קווקזים). כאשר הקו האדום שווה לאחת (כלומר 100%) והולך ויורד. מתחת ומעל הקו האדום יש קווים אנכיים המציינים את הערך המינימלי והמקסימלי של הסתברות הבאייס בהינתן המדגם הנבדק. ניתן לראות שכאשר המדגם קטן – יש פחות ודאות לגבי ערך הסתברות הבאייס וסטיית השגיאה היא נרחבת הרבה יותר לעומת ההפלוטיפים השכיחים שבהם הסטייה האפשרית היא קטנה הרבה יותר.

נקודה שחשוב לשים עליה את הדגש היא שהניתוח הסטטיסטי שמובא כאן מבוסס על סמך רצפי HVS1 בלבד. ישנם הפלוטיפים חשובים המושפעים מכך רבות, בהפלוטיפים אלה רצף HVS1 כלשהו מצוי בקבוצות גנטיות שונות אך קרובות זו לזו, דבר שאינו מאפשר להבדיל ביניהן על סמך HVS1 בלבד ובשל כך הסתברות הבאייס אינה מקסימלית למרות שמדובר בקבוצות גנטיות ייחודיות ושכיחות מאוד באוכלוסיות האשכנזים. במילים אחרות, קיימות קבוצות גנטיות שונות, המאופיינות על ידי מקבץ שונה של שינויים גנטיים באזור המקודד, אך למרות זאת רצף ה-HVS1 שלהן זהה ולא ניתן להבדיל ביניהן באמצעותו. במקרים אלה מומלץ לבצע בדיקה נוספת של מוטציות מסוימות באזור המקודד על מנת לקבוע באופן מוחלט את הקבוצה הגנטית מה שיביא להסתברות באייס מקסימלית. לדוגמא, K1a9 and K2a2 הם קבוצות גנטיות הייחודיות לאשכנזים ושכיחות מאוד באוכלוסייה זו (2 מתוך 4 ההפלוטיפים השכיחים ביותר אצל אשכנזים). אבל הסתמכות על רצף ה-HVS1 שלהם אינה מספקת. הרצף של ה-HVSI עבור K כללי הוא 16224 16311, אך גם ה-HVSI של K1a9 and K2a2 הוא 16224 16311. ולכן, על מנת לקבוע שמדובר ב-K1a9 יש לרצף גם את אזור האמצע של HVS1 ולבדוק אם יש שינוי בעמדה 16524 ולא כל המחקרים עשו כן. ועל מנת לקבוע אם מדובר בהפלוטיפ הייחודי לאשכנזים K2a2 יש לבדוק את השינוי המקודד בעמדה 9254 או בעמדה 11348. עניין זה מסביר את הנפילה בגרף בערכי ה-BAYES של K-093 224 311 ו-K-224 311 הנובעת מהעובדה שלא ניתן לקבוע על סמך HVSI בלבד ובאופן ודאי לאיזו תת-קבוצה שייך ה-HVS1. אילו היינו יודעים להבחין בין K כללי ל-K אשכנזי באמצעות HVSI, ה-BAYES היה קופץ ל-100% מוחלט, בדומה לעמודות של N1b and K1a1b1a. אין מניעה מלעשות זאת באמצעות בדיקת הימצאותם של השינויים המתאימים באזור המקודד.

הפלוטיפים ראשיים באוכלוסיות

להלן מידע מפורט לגבי ההפלוטיפים הבולטים באוכלוסיות הנבדקות, המובאים כאן באופן מייצג. הפלוטיפים ייחודיים נוספים קיימים ומצוינים בטבלה המצורפת:

1. יהודי אורביג'ן, קבוצה גנטית שכיחה מאוד בתדירות של 59% מהאוכלוסייה וייחודית לה היא: J2b1 עם רצף HVS1: 16069 16126 16193. ניתן לבדוק את השינוי המקודד בעמדה 10223 או 15453 או 11914.
2. יהודי גיאורגיה, קבוצה גנטית שכיחה מאוד בתדירות של 58% מהאוכלוסייה וייחודית לה היא: HV1a1a1 עם רצף HVS1: 16067 16355. יש לוודא שהריצוף ארוך דיו ועמדה 16355 נבדקה, ובנוסף, רצוי לבדוק את השינוי הגנטי בעמדה 4257.
3. יהודי אשכנז, קבוצה גנטית שכיחה מאוד בתדירות של 19% מהאוכלוסייה וייחודית לה היא: K1a1b1a, עם רצף HVS1: 16223 16224 16234 16311 or 16224 16234 16311.
4. יהודי אשכנז, קבוצה גנטית שכיחה מאוד בתדירות של 7% מהאוכלוסייה וייחודית לה היא: K1a9, עם רצף HVS1: 16224 16311 or 16093 16224 16311. כאן חובה לוודא כי השינוי בעמדה 16524 קיים. בנוסף ניתן לוודא קיומו של השינוי בעמדה 497.
5. יהודי אשכנז, קבוצה גנטית שכיחה מאוד בתדירות של 4% מהאוכלוסייה וייחודית לה היא: K2a2, עם רצף HVS1: 16224 16311 זהו רצף שאינו ייחודי דיו וחובה לבדוק את השינוי המקודד בעמדה 9254 או בעמדה 11348.
6. יהודי אשכנז, קבוצה גנטית שכיחה מאוד בתדירות של 10% מהאוכלוסייה וייחודית לה היא: N1b2, עם רצף HVS1: 16145 16176A 16223 16390 16519.

המשמעות של המבחן הסטטיסטי

בסיכומו של דבר ניתן למעשה לחלק את ההפלוטיפים לארבע קבוצות על פי שכיחות ההפלוטיפ בקרב יהודים ולא יהודים, ועל פי הערך המינימלי של סטיית התקן של ההסתברות של הפלוטיפ המחושבת לפי נוסחת באייס המעידה על הסתברותו כמשויך ליהודי:

- א. הפלוטיפים ייחודיים ושכיחים ביהודים בלבד.
- ב. הפלוטיפים נדירים אך ייחודיים ליהודים.
- ג. הפלוטיפים נדירים בכל האוכלוסיות.
- ד. הפלוטיפים השכיחים בקרב לא יהודים ונדירים בקרב יהודים.

והיה אם יוחלט שיש מקום לשימוש במידע גנטי בסוגיות הלכתיות, אזי קיימות ארבע קטגוריות אלה ויש לקבוע מבחינת חשיבה הלכתית את ערכי הסף להשתייכות של הפלוטיפ לכל קטגוריה. כלומר, היכן עובר הקו האופקי של הסתברות הבאיים שיקבע את הרף שמעליו הרף התחתון של סטיית התקן של ההסתברות לזיהוי היא מספקת לקביעה. באופן כזה כל הפלוטיפים הנמצאים בטווח המדובר ניתן יהיה לקבוע שהם שייכים לקטגוריה מסוימת ומה משמעותה ההלכתית של עובדה זו. סביר להניח שהפלוטיפים שתוארו ברשימה שלמעלה יהיו משויכים לקטגוריה א', כלומר שהם בוודאות גבוהה מאוד ממוצא יהודי. עניין זה של קביעת ערכי הסף הוא למעשה משהו שמחוץ לשיקולים המדעיים ותלוי יותר בגישה ההלכתית לנושא. יש להניח כי עם מדגם גדול יותר הערכים עבור כל הפלוטיפ יעודכנו, וייתכן שיהיה מספיק מידע שיאפשר להכליל הפלוטיפ מסוים בקטגוריה אחרת. יש לזכור שלא ייתכן ממצא שיאפשר שלילה מבדיקה גנטית מיטוכונדרית מכיוון שיתכן ומדובר בצאצא של גיורים. במקרים רבים, שכיחות נמוכה מאוד של הפלוטיפ במדגמים אינה מאפשרת לקבוע את מקורו. נוסף לכך, מיותר לציין שהבדיקה גם אינה יכולה לשלול את יהדותו של מי שמוחזק כיהודי. בהקשר זה ראוי לציין את יתרון השימוש שנעשה כאן בשיטה ההסתברותית מתוך ההכרה כי אלה הרבים שמוחזקים היום כיהודים הם אכן כאלה, בכך שהדבר מאפשר לא להיכנס לשאלות גנאלוגיות בלתי פתירות בנוגע לזהותה ולמוצאה של האם הקדומה ואם היא הייתה יהודייה או גיורת.

לסיכום

בתקופה המודרנית חלקים נרחבים של עם ישראל עברו תלאות קשים שהובילו לאובדן זהות ברמת הפרט והכלל, ובמקרים רבים יהודים אינם מסוגלים להוכיח את מוצאם באמצעות מסמכים רשמיים. הדנ"א המיטוכונדרי מורש מהאם לצאצאים בהתאמה מוחלטת להלכה הקובעת שזהותו היהודית של אדם נקבעת על פי מוצא האם, תופעה ביולוגית זו עשויה לסייע בפתרון מסוים של הבעיה. נמצא כי שיעור גדול מהיהודים באוכלוסיות מסוימות נושאים דנ"א מיטוכונדרי בעל מאפיינים גנטיים ייחודיים אשר ניתנים לזיהוי בשיטות מדעיות. על כן, במקרים מסוימים ניתן לקבוע בסבירות גבוהה את מוצאו האימהי של אדם באמצעות אפיון גנטי של הדנ"א המיטוכונדרי שלו, ועל סמך שכיחות הפלוטיפ המיטוכונדרי שאותו הוא נושא באוכלוסיות העולם ובפרט בקרב אוכלוסיות ישראל. שימוש זהיר בכלי מדעי זה על ידי מומחים עשוי להיות לעזר ולהקל על המתקשים להוכיח את מוצאם מצד השושלת האימהית. יחד עם זאת, יש לזכור שיהדות איננה מושג ביולוגי

ותופעה של גיור היא שכיחה ומקובלת לאורך כל ההיסטוריה, ועל כן לא ניתן לשלול אפשרות שאדם הוא יהודי על סמך דנ"א.

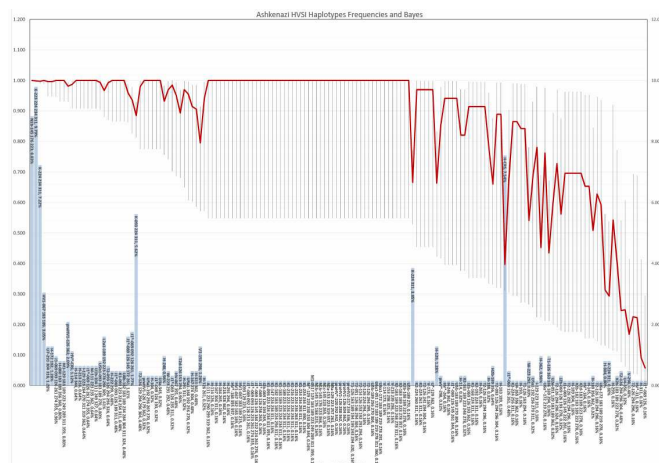
בכבוד רב,

פרופ' קרל (קלמן) סקורצקי

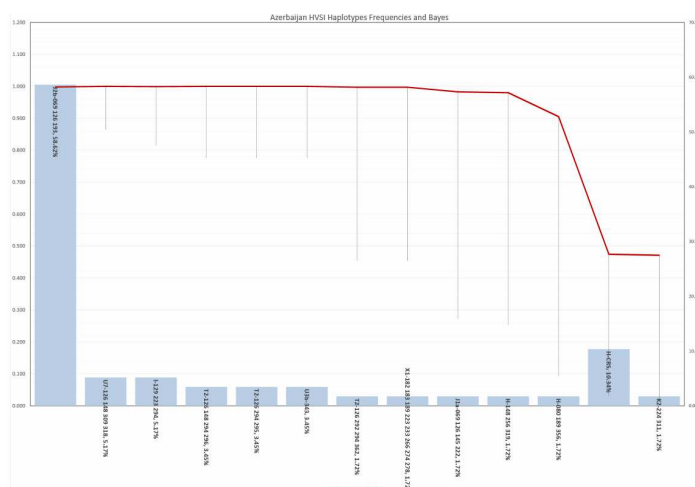
ד"ר שי צור

המעבדה לרפואה מולקולרית, המרכז הרפואי רמב"ם, חיפה

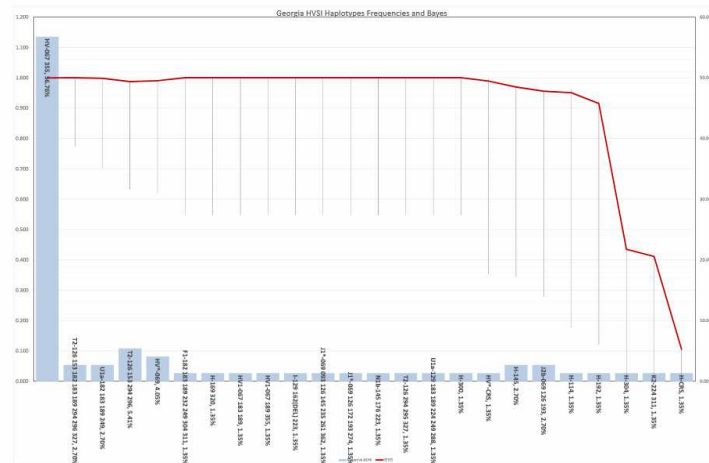
איור ד': שכיחות הפלוטיפים מיטוכונדרים באשכנזים



איור ה': שכיחות הפלוטיפים מיטוכונדרים באזרייג'ן



איור ו': שכיחות הפלוטיפים מיטוכונדרים בגאורגיה.



מבואות

Behar, Doron M., et al. "The matrilineal ancestry of Ashkenazi Jewry: portrait of a recent founder event." *The American Journal of Human Genetics* 78.3 (2006): 487-497.

Feder, Jeanette, et al. "Ashkenazi Jewish mtDNA haplogroup distribution varies among distinct subpopulations: lessons of population substructure in a closed group." *European Journal of Human Genetics* 15.4 (2007): 498-500.

Costa, Marta D., et al. "A substantial prehistoric European ancestry amongst Ashkenazi maternal lineages." *Nature communications* 4 (2013).

Behar, Doron M., et al. "The matrilineal ancestry of Ashkenazi Jewry: portrait of a recent founder event." *The American Journal of Human Genetics* 78.3 (2006): 487-497.

Costa, Marta D., et al. "A substantial prehistoric European ancestry amongst Ashkenazi maternal lineages." *Nature Communications* 4 (2013).

טבלה א': רשימה מלאה של ההפלוטיפים בשלוש האוכלוסיות, שיעורם במדגם,

וערכי ההסתברות על פי נוסחת Bayes

ASHKENAZIM, n=623

Haplotype (Hg+HVS1)	Percentage	Bayes	Minimal confidence interval (>90%)
N1b-145 176 223	8.83%	1.000	0.997
K-223 224 234 311	9.79%	0.998	0.993
K-224 234 311	7.22%	0.997	0.989
HV1-067 183 189	3.05%	1.000	0.988
U7-291 304 318	1.28%	0.996	0.948
H-172 192	1.28%	0.996	0.948
J1-069 093 126 261 274 355	0.96%	1.000	0.946
H-080 183 189 356 360	0.80%	1.000	0.931
M1-129 183 189 223 249 289 311 359	0.80%	1.000	0.931
preHV1-126 362	2.09%	0.981	0.929
HV*-CRS	1.12%	0.987	0.908
H-114 344	0.64%	1.000	0.907
H-213 216	0.64%	1.000	0.907
I-129 223 264 270 311 319 362	0.64%	1.000	0.907
J1*-069 126 261 274 355	0.64%	1.000	0.907
M-111 223 235 362	0.64%	1.000	0.907
U1b-104 111 249 327	0.64%	1.000	0.907
U5b1-093 183 189 270	0.80%	0.994	0.903
L2a1-189 192 223 278 294 309	1.61%	0.967	0.881
T2-093 126 294 296 324	0.64%	0.992	0.871
H-222 299	0.48%	1.000	0.864
J1*-069 093 126 189 311	0.48%	1.000	0.864
K1-093 223 224 234 311	0.48%	1.000	0.864
U8b-182 183 189 234 284 304 311 324	0.48%	1.000	0.864
J1*-069 126 145 172 261	1.61%	0.958	0.862
J1*-069 092 126 261	1.77%	0.936	0.826
K-093 224 311	5.62%	0.885	0.813
T2-126 129 294 296 304	0.48%	0.980	0.775
preHV1-126 179 362	0.32%	1.000	0.774
U5a1-192 256 265 270	0.32%	1.000	0.774
H-104	0.32%	1.000	0.774

J1*-069 126 193	0.32%	1.000	0.774
U3a-343	0.32%	1.000	0.774
H-248	0.96%	0.932	0.756
W-223 291 292	0.48%	0.970	0.741
J1*-069 126 235 311	0.32%	0.985	0.702
HV-067 355	0.48%	0.951	0.686
T2d-126 153 294	0.96%	0.893	0.681
H-291 311	0.32%	0.970	0.649
U5a1-168 192 256 270	0.32%	0.955	0.607
H-167 274 304	0.48%	0.914	0.603
H-311 362	0.48%	0.906	0.586
V1-153 298	1.28%	0.795	0.572
H-126 261	0.32%	0.941	0.571
A-111 223 290 299 319 362	0.16%	1.000	0.548
H-114 126	0.16%	1.000	0.548
H-167 304 311	0.16%	1.000	0.548
H-184 265	0.16%	1.000	0.548
H-218 328 362	0.16%	1.000	0.548
H-291 294	0.16%	1.000	0.548
HV*-184 355 357	0.16%	1.000	0.548
HV1-067 182 183 189	0.16%	1.000	0.548
HV1-067 183 189 215	0.16%	1.000	0.548
I-093 129 223	0.16%	1.000	0.548
J1*-069 092 126 213 261	0.16%	1.000	0.548
J1*-069 093 126 223 261 274 355	0.16%	1.000	0.548
J1*-069 126 145 184 222 224 261 274	0.16%	1.000	0.548
J1*-069 126 256 263	0.16%	1.000	0.548
J2b-069 126 193 265	0.16%	1.000	0.548
K1-093 223 224 234 311 355	0.16%	1.000	0.548
K1-147 224 234 311	0.16%	1.000	0.548
K1-182 183 189 224 256 311	0.16%	1.000	0.548
K1-183 189 223 224 234 311	0.16%	1.000	0.548
K1-189 223 224 234 311	0.16%	1.000	0.548
K1-214 223 224 234 311	0.16%	1.000	0.548
K1-216 223 224 234 311	0.16%	1.000	0.548
K1-223 224 234 263 311	0.16%	1.000	0.548

K1-224 234 293 311	0.16%	1.000	0.548
K1-224 234 311 390	0.16%	1.000	0.548
M*-129 223 230 233 304 344	0.16%	1.000	0.548
M1-051? 129 183 189 223 249 289 311 359	0.16%	1.000	0.548
N1b-145 176 188 223	0.16%	1.000	0.548
N1b-145 176 223 368	0.16%	1.000	0.548
N1c-145 223 265	0.16%	1.000	0.548
N2a-153 223 319 357	0.16%	1.000	0.548
N9a-129 223 257 261	0.16%	1.000	0.548
preHV*-220 292 342	0.16%	1.000	0.548
preHV1-126 288 362	0.16%	1.000	0.548
preHV1-126 304 362	0.16%	1.000	0.548
preHV2-217 234 336	0.16%	1.000	0.548
T1-126 163 189 194 195 243 294 320	0.16%	1.000	0.548
T2-051 126 146 294 304	0.16%	1.000	0.548
T2-114 126 153 192 291 294	0.16%	1.000	0.548
T2-126 224 294	0.16%	1.000	0.548
T2-126 294 295	0.16%	1.000	0.548
U5b-189 256 270 304	0.16%	1.000	0.548
U6a1-051 172 183 189 219 278 311 360	0.16%	1.000	0.548
U6a1-172 183 189 219 278 291	0.16%	1.000	0.548
V-114 173	0.16%	1.000	0.548
V-153 298 325	0.16%	1.000	0.548
V-218 239 298	0.16%	1.000	0.548
X2-183 189 223 248 278 311	0.16%	1.000	0.548
X2-183 189 223 278 357	0.16%	1.000	0.548
X2b-108 189 223 278	0.16%	1.000	0.548
U5b-189 270	0.16%	1.000	0.548
K-224 311	3.85%	0.666	0.527
K2-224 260 311	0.16%	0.970	0.454
K2-224 261 311	0.16%	0.970	0.454
T2-126 241 294 304	0.16%	0.970	0.454
V-173	0.16%	0.970	0.454
U*-129 362	0.16%	0.970	0.454
H-129	1.28%	0.664	0.423
preV*-298	0.32%	0.854	0.417

HV*-264	0.16%	0.941	0.395
H-246 362	0.16%	0.941	0.395
J1*-069 126 145 261 344	0.16%	0.941	0.395
U5b-183 189 270 304	0.16%	0.941	0.395
H-114	0.32%	0.821	0.376
X2-183 189 223 248 278	0.32%	0.821	0.376
J2b-069 126 193 362	0.16%	0.914	0.353
K1-168 224 311	0.16%	0.914	0.353
K2-192 224 311	0.16%	0.914	0.353
H-265	0.16%	0.914	0.353
T2-126 192 294 296	0.16%	0.914	0.353
H-188	0.32%	0.781	0.333
H2b-189 356	0.64%	0.660	0.331
T2-093 126 294 296 304	0.16%	0.889	0.320
H-183 189	0.16%	0.889	0.320
H-CRS	7.54%	0.397	0.311
J1*-069 126 261	0.48%	0.676	0.305
K1-224 256 311	0.16%	0.865	0.293
U4-265 356 362	0.16%	0.865	0.293
H-193	0.16%	0.842	0.272
T1-126 163 294	0.16%	0.842	0.272
W-223 292	0.80%	0.541	0.266
U5a1-192 256 270 311	0.32%	0.688	0.256
I-129 223 311	0.16%	0.781	0.224
H-362	0.96%	0.452	0.223
U6a*-172 219 278	0.16%	0.762	0.212
T1-126 163 186 189 294	0.96%	0.435	0.212
U2e-051 129 183 189 362	0.32%	0.598	0.200
T2-126 294 296 324	0.16%	0.728	0.192
J2b-069 126 193 278	0.32%	0.562	0.180
J1a-069 126 145 222 261	0.16%	0.696	0.175
T2-126 292 294 296	0.16%	0.696	0.175
H-189 304	0.16%	0.696	0.175
X2b-182 183 189 223 278	0.16%	0.696	0.175
X2d-183 189 223 278	0.16%	0.696	0.175
HV*-184	0.16%	0.653	0.155

H-145	0.16%	0.653	0.155
H-189 356 362	0.32%	0.508	0.155
T2-126 189 294 296	0.16%	0.628	0.145
U6a-172 183 189 219 278	0.16%	0.593	0.131
H-304	0.80%	0.313	0.131
K-224 311	0.80%	0.293	0.121
H-299	0.16%	0.543	0.114
X2b-183 189 223 278	0.32%	0.403	0.112
T2-126 294 296 304	0.48%	0.246	0.077
U4-356	0.32%	0.248	0.062
V-298	0.48%	0.168	0.050
T2-126 294 296	0.16%	0.226	0.038
HV*-311	0.16%	0.222	0.037
H-311	0.16%	0.091	0.014
J1*-069 126	0.16%	0.057	0.009

Azerbaijan, n=58

Haplotype (Hg+HVS1)	Percentage	Bayes	Minimal confidence interval (>90%)
J2b-069 126 193	58.62%	0.998	0.950
U7-126 148 309 318	5.17%	1.000	0.864
I-129 223 294	5.17%	0.999	0.814
T2-126 148 294 296	3.45%	1.000	0.774
T2-126 294 295	3.45%	1.000	0.774
U3b-343	3.45%	1.000	0.774
T2-126 292 294 362	1.72%	0.997	0.454
X1-182 183 189 223 233 266 274 278	1.72%	0.997	0.454
J1a-069 126 145 222	1.72%	0.983	0.272
H-148 256 319	1.72%	0.980	0.253
H-080 189 356	1.72%	0.905	0.093
H-CRS	10.34%	0.474	0.031
K2-224 311	1.72%	0.471	0.012

Georgia, n=74

Haplotype (Hg+HVS1)	Percentage	Bayes	Minimal confidence interval (>90%)
HV-067 355	56.76%	1.000	0.987
T2-126 153 182 183 189 294 296 327	2.70%	1.000	0.774
U1a-182 183 189 249	2.70%	0.998	0.702
T2-126 153 294 296	5.41%	0.987	0.632
HV*-069	4.05%	0.990	0.621
F1-182 183 189 232 249 304 311	1.35%	1.000	0.548
H-169 320	1.35%	1.000	0.548
HV1-067 183 189	1.35%	1.000	0.548
HV1-067 189 355	1.35%	1.000	0.548
I-129 162(DEL) 223	1.35%	1.000	0.548
J1*-069 093 126 145 235 261 362	1.35%	1.000	0.548
J1*-069 126 172 193 274	1.35%	1.000	0.548
N1b-145 176 223	1.35%	1.000	0.548
T2-126 294 295 327	1.35%	1.000	0.548
U1a-129 183 189 224 249 288	1.35%	1.000	0.548
H-300	1.35%	1.000	0.548
HV*-CRS	1.35%	0.989	0.353
H-145	2.70%	0.969	0.343
J2b-069 126 193	2.70%	0.956	0.280
H-114	1.35%	0.951	0.175
H-192	1.35%	0.915	0.120
H-304	1.35%	0.435	0.013
K2-224 311	1.35%	0.411	0.012
H-CRS	1.35%	0.105	0.002