

פרופ' אברהם שטינברג

דנ"א מיטוכונדרי – כלי לבירור יהדות: רקע מדעי*

ראשי פרקים:

הקדמה

א. ה-דנ"א הגרעיני

ב. ה-דנ"א המיטוכונדרי

1. המהות והמבנה

2. תהליך הבדיקה

ג. ה-דנ"א המיטוכונדרי היהודי

1. התפתחות היסטורית

2. דנ"א מיטוכונדרי אשכנזי

3. המדגם

4. סטטיסטיקה – משמעות גודל המדגם

5. שתי גישות הבדיקה

הקדמה

מזה כמה עשורים שנים עוסקות קבוצות מחקר בגנטיקה של אוכלוסיות במציאת שינויים בגנים שאופייניים לקבוצות אוכלוסיה מוגדרות. במהלך 20 השנים האחרונות התפרסמו מאמרים מדעיים רבים שעשו שימוש בבדיקת המגוון הגנטי של הדנ"א המיטוכונדרי בחקר אוכלוסיות שונות ומגוונות בכל העולם. בשל תכונותיו המיוחדות של הדנ"א המיטוכונדרי [ראה להלן], ובמיוחד צורת הורשתו מאם לצאצאים בלבד, ניתן ללמוד באמצעותו על ההיסטוריה האמהית של אוכלוסיות ועמים, ועל הקשר הגנטי ביניהם.

כחלק ממחקרים אלה עוסקים מדענים מזה כעשור בבדיקת המאפיינים הגנטיים של אוכלוסיות האדם, ובפרט קבוצות יהודים ממדינות שונות, וממוצאים אתניים שונים. אחת הקבוצות הפעילות במיוחד בתחום זה היא קבוצת המחקר במדעי הרפואה במרכז הרפואי רמב"ם ובפקולטה לרפואה של הטכניון בחיפה. בראש קבוצת מחקר זו עומד פרופ' קרל (קלמן) סקורצקי, נפרולוג וחוקר בתחום הגנטיקה המולקולרית ועמו החוקר ד"ר שי צור. כמו כן משתתף במחקר זה ד"ר שי כרמי מהאוניברסיטה העברית בירושלים. עבודת הקבוצה, מתבססת על מאמר מפתח שנעשה כחלק ממחקר דוקטורט של ד"ר דורון בהר, בהיותו סטודנט לדוקטורט בטכניון בהנחייתו של פרופ' סקורצקי לפני כעשור.

* ראה: ד"ר שי צור ופרופ' קרל-קלמן סקורצקי, נספח מדעי מפורט למאמרם של הדיינים הרב יוסף כרמל והרב משה ארנויך. **קביעת יהדות על סמך בדיקה גנטית, אסיא** קה-קו (אייר תשע"ז) עמ' 67-89; וכן פרק ד' של מאמר הדיינים הנ"ל, **דרך החישוב המתמטי**, (שנכתב בסיוע ד"ר שי כרמי והרב פרופ' נתן קלר) **אסיא** שם עמ' 64-66. -- העורך.

הדיין הרב ישראל בארנבאום ממוסקבה עוסק מזה שנים בבדיקת הסמנים המיטוכונדריים בגברים ובנשים יהודיים ברחבי רוסיה, וצבר ניסיון מעשי ותיאורטי רב בסוגיא מדעית-הלכתית זו.

ביום כ"ו מנ"א תשע"ו (30.8.16) התקיימה פגישה באנציקלופדיה התלמודית בירושלים בין הגרז"נ גולדברג שליט"א, לבין קבוצת המדענים מבית חולים רמב"ם ומהפקולטה לרפואה של הטכניון, ומספר דיינים ורבנים. מצד המדענים השתתפו בפגישה עם הגרז"נ גולדברג שליט"א פרופ' קרל סקורצקי; ד"ר שי צור; וד"ר שי כרמי.

מצד הרבנים השתתפו בפגישה עם הגרז"נ גולדברג שליט"א פרופ' הרב אברהם שטיינברג; הרב מיכאל בלייכר שליט"א, אב"ד חיפה; הרב יהורם אולמאן שליט"א, אב"ד סידני; הרב ישראל בארנבאום שליט"א, דיין בביה"ד במוסקבה; הרב זאב ליטקה שליט"א, דיין בביה"ד דרכי תורה בראשות הגר"א וייס שליט"א; הרב שמעון הר שלום שליט"א, מנהל מרכז שורשים לבירור יהדות בישראל; והרב יוסף שפרונג שליט"א, מנהל מוסד דרכי תורה.

המדענים – פרופ' קרל סקורצקי, ד"ר שי צור, וד"ר שי כרמי – הציגו בפגישה זו בפרוטרוט את הידוע כיום על המאפיינים הגנטיים בדנ"א המיטוכונדרי הייחודיים לקהילות עם ישראל מבחינה מדעית, סטטיסטית וביצועית הלכה למעשה. הם כתבו את הדברים במאמר מיוחד שהופיע בספר "בירורי יהדות לאור מחקרים גנטיים", עמ' 23-53. על הספר – ראה להלן.

הרבנים – ישראל בארנבאום שליט"א וזאב ליטקה שליט"א – חברו קונטרסים הלכתיים הדנים במשמעות הממצאים המדעיים מבחינה הלכתית לבירור יהדות. כל הקונטרסים הובאו בספרם "בירורי יהדות לאור מחקרים גנטיים", קיץ תשע"ז, עמ' 73-216.¹

להלן סיכום הדברים העיקריים הנוגעים להיבט המדעי:

א. ה-דנ"א הגרעיני²

המטען התורשתי העובר מדור לדור מרוכז ברובו המכריע בתוך הגרעין שבכל תא ותא, ומקורו בשילוב המטענים הגנטיים של האב מתא הזרע, ושל האם מתא הביצית. בנוסף, חלק קטן מהמטען הגנטי מצוי בתוך גופיפים המפוזרים בציטופלזמה של התא מחוץ לגרעין, המכונים מיטוכונדריה [ראה להלן], ומקורו אך ורק מן האם, ללא תרומה כלשהי מהאב.

1. עוד על ספרם, ראה במדור ספרים שנתקבלו במערכת, להלן עמ' 187-189. מאמרו המדעי של פרופ' שטיינברג הובא בספרם הנ"ל עמ' 54-69.
2. ראה: א. א' שטיינברג, **אנציקלופדיה הלכתית רפואית** (מכון שלזינגר ירושלים תשס"ו) ערך תורשה. ב. מ' הלפרין, **רפואה מציאות והלכה** (מכון שלזינגר ירושלים תשע"ב) סימן לג-זיהוי חללים וקביעת אבהות באמצעות דנ"א (DNA), עמ' 405-418. ג. סי' לב – קביעת אבהות באמצעות מערכת תיאום הרקמות המרכזית, שם, עמ' 383-404. -- העורך.

המטען התורשתי הוא ייחודי לכל אדם, והוא מהווה כעין 'תעודת זהות' ביולוגית, כך שאין כמעט שני בני אדם בעולם שזהים בתכונותיהם הגנטיות. מטען תורשתי זה תורם למבנה הפיסי הייחודי של כל אדם, לנטיה להיווצרות מחלות שונות, וכן לחלקים שונים של תכונותיו הנפשיות, השכליות וההתנהגותיות.

כרומוזומים – המטען התורשתי בגרעין התא מצוי בתוך מבנים מיוחדים המכונים כרומוזומים. בבני אדם ישנם 46 כרומוזומים, המורכבים מ-22 זוגות של כרומוזומים לא-מיניים (אוטוזומליים), ועוד זוג כרומוזומים מיניים (כרומוזום X ו-Y) המבדילים בין הזכר לבין הנקבה.

דנ"א – החומר התורשתי המרכיב את הכרומוזומים הוא חומר חלבוני הנקרא דנ"א, שהוא סליל ארוך המורכב מארבעה יחידות בסיסיות ברצפים שונים. כל יחידה נקראת נוקליאוטיד, וכל נוקליאוטיד מכיל שלושה מרכיבים: שני מרכיבים זהים לכל הנוקליאוטידים, שהם סוכר הנקרא דיאוקסיריבוז, וחומצה זרחנית (פוספטית); ומרכיב משתנה אחד, שהוא אחד מארבע מולקולות-בסיס – אדינין (A), טימין (T), ציטוזין (C), וגואנין (G). ארבעת הבסיסים היסודיים מתחברים ביניהם באופן כימי בדרך קבועה, כך שבסיס מסוים בסליל אחד של דנ"א מתחבר תמיד לבסיס מסוים בחוט האחר. חיבורים אלו יוצרים את השרשרת של הסליל הכפול בצורת רוכסן. הדנ"א בכל תא נמצא בשני עותקים, עותק אחד שנורש מהאבא ועותק שני שנורש מהאמא. מבנה הכרומוזום שהוזכר לעיל עשוי שתי שרשרות של דנ"א המחוברות ביניהן.

על פני הדנ"א מפורזים רצפים רבים של נוקליאוטידים. מוכר כיום הרצף המלא של הגנום כולו המכיל יותר משלושה מיליארד נוקליאוטידים, האותיות A, T, C, G. שילוב של שלושה נוקליאוטידים, היינו שלושה ממולקולות-הבסיס, כשהם מסודרים בסדר מסוים, מהווה קוד לחומצת אמינו אחת. קבוצה כזו מכונה קודון. עשרים חומצות האמינו הידועות, הינן אבני הבניין של החלבונים, שהינם תרכובות מגוונות ביותר האחראיות על מגוון עצום של תפקודים ההכרחיים לקיום החיים. למעשה הרצף בדנ"א מכיל את ההוראות המדויקות ליצירתם של מגוון עצום של חלבונים.

גנים – סדרת קודונים בסדר מסוים על פני הדנ"א מקודדים ליצירת שרשרת של חומצות אמינו, אשר מהווה חלבון מוגדר. אזור מוגדר בדנ"א המכיל מידע ליצירת חלבון מסוים, מכונה גן. במילים אחרות, גן בודד מוגדר כרצף של קודונים המכיל את כל המידע הדרוש לתא לייצר חלבון מוגדר.

מוכרים כיום כ-20,000 גנים בבני אדם על פני 46 הכרומוזומים שבגרעין התא. קבוצת הגנים הטיפקודיים, היינו אותם גנים המקודדים ליצירת חלבונים מוגדרים וידועים, מהווה בסך הכל כ-1% מכלל הגנום. יתר

הרצף בגנום מורכב מגנים שחלקם מייצרים רצף של RNA עם תפקידי בקרה, ומרוב גנים שתפקידם אינו לגמרי ברור מבחינה מדעית.

המערכת הגנטית – ניתן לדמיין את המערכת הגנטית לשפה: הנוקליאוטיד הבודד המכיל אחד מארבעת הבסיסים הוא כעין אות לקידוד המידע הדרוש; הקודון מהווה כעין מילה בקידוד המידע הדרוש; הגן מהווה כעין משפט בקידוד המידע הדרוש; הכרומוזום כעין כרך בסדרה והדנ"א כולו מהווה סדרת ספרים שבחלקה מכילה את המתכון ליצירת חלבוני הגוף.

שונות גנטית – כל בני האדם זהים ביניהם ביחס למטען התורשתי ביותר מ-99%, וכל ההבדלים בין בני האדם במראה, בנטיות למחלות, ובתכונות מקורו במעט מאוד שינויים גנטיים המבדילים ביניהם. כל אורגניזם חי שייך למין מסוים ומוגדר, והקוד התורשתי יגרום לעולם שצאצא ממין מסוים יהא תמיד מאותו מין, היינו מאדם תמיד ייוולד אדם, מסוס תמיד ייוולד סוס, ומשעורה תמיד תיוולד שעורה. אכן, הפרטים בתוך אותו מין שונים זה מזה במרכיבים תורשתיים משמעותיים, וכן ייתכנו שינויים בין קבוצות באותו המין. למשל, יש הבדלים במראה החיצוני בין בני האדם, וכן בתכונות רבות ובנטיות רבות למחלות, וכן יש הבדלים בין אוכלוסיות שונות. כך שבנוסף לגורמים התורשתיים הבסיסיים המשותפים לכל בני האדם, או לכל מין מבעלי החיים והצמחים, ניתן לעיתים למצוא מאפיינים גנטיים מסוימים המיוחדים ומייחדים פרטים וקבוצות בתוך מין בני האדם, או מין בעלי החיים, או מין הצמחים. יתר על כן, קיימים הבדלים אינדיבידואליים וייחודיים לכל אחד ואחת מבני האדם בקטעים רבים על פני הגנום, גם כאשר אין להם השפעה ידועה על תוצאה ניכרת.

מוטציות – שינוי קבוע בדנ"א של גן, המופיע במהלך יצירת תאי הזרע או הביצית והמועבר בתורשה. שינוי חדש זה גורם לחוסר זהות בין כרומוזום ההורה לכרומוזום הצאצא בנקודה זו. מוטציות קורות באופן ספונטני בעקבות "טעויות" שכפול של הדנ"א. יש מוטציות נדירות הגורמות לשינויים בעלי משמעות תפקודית בפעילות הנורמלית של החלבונים, והם הבסיס למחלות גנטיות שונות באנשים ללא רקע תורשתי קודם למחלות אלו. כאשר נוצרות מוטציות חדשות בנולדים, המיגוון הגנטי באוכלוסייה הולך וגדל, אך מנגד המגוון הגנטי הולך וקטן כאשר בני אדם מתים, התכונות הגנטיות הייחודיות שלהם נעלמות, והתכונות הגנטיות הייחודיות שלהם ייעלמו עמם אלא אם הורישו אותם לילדיהם. אכן, רוב המוטציות בדרך כלל לא באות לידי ביטוי מוחשי, ואינן משפיעות כלל על מצב הפרט או צאצאיו. אך הם משמשים עבורנו סמן ייחודי לקבוצות אנושיות מוגדרות. אשר על כן, בעזרת מיפוי הדנ"א ניתן לזהות בני אדם, שכן הדנ"א מהווה 'טביעת אצבעות' ייחודית לכל אדם. באמצעות מיפוי הדנ"א ניתן לקבוע

אבהות, לזהות הורים לתינוקות שהוחלפו, לזהות רוצח או אנס, או לזהות נפגעים באסונות קשים כשלא ניתן להכיר את הנפגעים על פי המראה החיצוני. הזיהוי הגנטי יכול להיעשות אפילו באמצעות מקטע זעיר של רקמה כלשהי, כגון שיער, רוק, טיפת דם, זרע, או קטע של רקמה. הזיהוי האינדיבידואלי באמצעות שינויים בגנים שבגרעין התא הוא בוודאות קרובה מאד ל-100%, בתלות בשיטת הבדיקה ובשיעור הדנ"א הנבדק.

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 לעיתים 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.

ב. ה-דנ"א המיטוכונדרי

1. המהות והמבנה

המיטוכונדריה הם גופיפים זעירים המצויים בציטופלסמה של התאים בגוף.

התפקיד העיקרי של המיטוכונדריה הינו לספק אנרגיה לתיפקוד התא כעין 'תחנת הכח' של התא. לשם קיומה, משמרת המיטוכונדריה חומר גנטי (דנ"א) בלעדי המכיל את הגנים ליצירת האנזימים המיוחדים הדרושים לפעילותה. הדנ"א המיטוכונדרי הינו מקטע גנטי קטן יחסית ומעגלי המכיל 37 גנים (בהשוואה ל-20,000 גנים בגרעין התא), המורכבים מ-16,529 אותיות. 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 שבמהלכה מתערבבים שני העותקים); והוא עובר בתורשה דרך הנקבות בלבד, היינו מהאם לצאצאים. התופעה נובעת מהעובדה שתא הביצית הוא גדול מאוד, ומכיל מספר רב של מיטוכונדריה, ואילו תא הזרע הוא קטן מאוד, המכיל מספר קטן של מיטוכונדריה; ובנוסף, הדנ"א המיטוכונדרי בתא הזרע נהרס באופן מכוון ומתוכננת בזמן יצירת הביצית המופרית.

הדנ"א המיטוכונדרי המעגלי כולל במרבית שטחו גנים מקודדים 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 רוב לשני חלקים – HVS1 ו-HVS2. מה שמייחד את אזור הבקרה הוא קצב מוטציות גבוה – כמעט פי 10 מאשר באזור המקודד. כל תבנית מיטוכונדרית מאופיינת על ידי עשרות שינויים גנטיים, רובם מצויים באזור המקודד לגנים. בהקשר של גנטיקה של אוכלוסיות, קצב השינויים הגבוה ב-HVS1 מאפשר בד"כ לזהות את הקבוצה הגנטית אליה משתייכת הדגימה של הנדגם.

הדנ"א המיטוכונדרי זהה בכל פרט לזה של אמו, למעט מוטציות נדירות שמופיעות באופן אקראי במהלך הדורות ובתדירות נמוכה (שינוי אחד ל-200 לידות באזור הבקרה של הדנ"א המיטוכונדרי). קבוצת שינויים גנטיים אלה מכונים הפלוטיפ או תבנית. נמצא שלאוכלוסיות וקבוצות אתניות מאזורים גיאוגרפים שונים יש מגוון של סוגי דנ"א מיטוכונדרי אופייניים, אשר ניתן היום לזהותם באמצעים מדעיים. עובדה זו משמשת רבים מהחוקרים בתחומי הגנטיקה של אוכלוסיות, מכיוון שהיא מאפשרת ללמוד על ההיסטוריה הקדומה של אוכלוסייה ועל מקורותיה.

במהלך ההיסטוריה האנושית מתרחשים מקרים נדירים שבהם מופיע שינוי גנטי חדש באם שחיה בקרב אוכלוסייה קטנה יחסית ומבודדת, אך בתקופה היסטורית של התרחבות וגדילה מבחינה מספרית. נניח כי לאם זו יהיו צאצאים רבים, וגם להם יהיו צאצאים רבים. ייתכן כי המוטציה החדשה שהופיעה בה תתפשט באוכלוסייה במהלך הדורות ושכיחותה תלך ותגדל. מצד שני, אילו נושאת השינוי החדש תהיה עריית, המוטציה החדשה תיעלם מהאוכלוסייה לאחר מותה. כאשר האוכלוסייה כבר גדולה השכיחות היחסית של המוטציות הנפוצות מתייצבות, ואין אפשרות שמוטציה חדשה תהפוך לשכיחה גם לא לאחר דורות רבים. גורם דמוגרפי-ביולוגי חשוב נוסף הוא תופעת ההורה המייסד. כאשר מעט פרטים מייסדים אוכלוסייה חדשה, צאצאיהם לאחר דורות ישאו 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.

במהלך הדורות מצטברים על אותו מקטע של הדנ"א המיטוכונדרי עוד ועוד שינויים המתווספים אחד אחרי השני במיקומים שונים. 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, וצאצאיהן נושאים את הדנ"א המיטוכונדרי שלהן. היכולת

היום לזהות באמצעים מדעיים את השינויים הגנטיים בדנ"א המיטוכונדרי מאפשרת ללמוד על מקורותיה האמהיות של אוכלוסייה כלשהי, על התהליכים הדמוגרפיים שעברה, ועל קשרים בין אוכלוסיות שונות. מכאן גם ניתן ללמוד מהכלל אל הפרט, על מוצאו האימהי של אינדיבידואל כלשהו.

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 הרכים הצטברו שינויים גנטיים משמעותיים בצאצאיה שנפרדו ויצאו לארבע רוחות השמים, כך שהיום ניתן לזהות בקרב האנושות בכללותה קבוצות גנטיות נבדלות אשר נמצאות בזיקה גיאוגרפית. כך קל מאוד למשל לקבוע את מוצאו הגיאוגרפי האמהי של אדם (מזרח אסיה, הודו, אירופה, המזרח התיכון, אפריקה), מכיוון שלכל יבשת קיימות קבוצות גנטיות אופייניות לה. 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. למשל קבוצה K, הנפוצה רק במזרח התיכון ובאירופה, מאופיינת על ידי מקבץ של שינויים אופייניים לקבוצה זו במיקומים שונים בדנ"א המיטוכונדרי. כאשר בודקים לעומק באמצעות ריצוף מלא של הדנ"א המיטוכונדרי ניכר שגם בתוך תת-הקבוצה K קיימים עוד ועוד ענפי משנה, שמוגדרים על ידי שינויים גנטיים מסוימים וייחודיים. שינויים בעמדה מוגדרת ומסוימת מאפיינים תת-קבוצה K1, ואחרים מאפיינים את הקבוצה K2, וכן הלאה, וכך אפשר להגדיר עוד ועוד ענפי משנה. למשל, הקבוצה הגנטית השכיחה ביותר באשכנזים משויכת לקבוצה K1a1b1a, תת ענף בתוך K, אשר לה מקבץ מאוד ספציפי של שינויים גנטיים באזור המקודד, ובמקביל גם באזור הבקרה של הדנ"א המיטוכונדרי בעמדות 16223, 16224, 16234.

2. תהליך הבדיקה

לבדיקת 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. פותחו גם דרכים קלות ופשוטות יותר להשגת מקור לתאים המכילים דנ"א. הבדיקה הפשוטה יותר נעשית בדרך כלל באמצעות איסוף רוק לתוך מבחנה, או באמצעות דגימה של רירית הפה מפנים הלחי על ידי מקלון שבראשו מעין מברשת קטנה. על מנת לוודא שהדגימה הינה אכן של זה הדרוש לבדיקה על החוקר להיות נוכח בכל תהליך הבדיקה, או לבצע בעצמו את הדיגום של הנבדק.

הפקת הדנ"א מהתאים מתבצעת על ידי העברת הדגימה בתהליך כימי שבמהלכו מופרדים חלקי התא ממרכיביהם, והדנ"א שנמצא בתוך התא מבודד בשיטות כימיות ידועות. בשלב הבא נקבע הרצף של האזור המכיל

את המידע שאנו חפצים בו בדנ"א המיטוכונדרי. הדבר נעשה בתהליך מדויק ומוכר מאוד בגנטיקה, והוא משמש ככלי שגרתי באבחון גנטי וזיהוי של שינויים גנטיים הגורמים למחלות תורשתיות, זיהוי פלילי וכד'.

קיימות גישות שונות לבדיקת דנ"א מיטוכונדרי לצורך גנטיקה של אוכלוסיות. באופן כללי אפשר לדבר על שלשה אופני ריצוף: (1) ריצוף של המקטע האינפורמטיבי ביותר של הדנ"א, הנקרא 'אזור הבקרה'. (2) ריצוף דנ"א מיטוכונדרי מלא. (3) בדיקות של מוטציות בעמדות ספציפיות החשובות לצורך המחקר.

למרות מעלתו הברורה של ריצוף מלא, שמקנה ידע נרחב יותר על הנבדק – הרי שבנוסף לעלויות הגבוהות הכרוכות (לעת עתה) בבדיקה זו, ברוב המקרים הדבר מיותר משתי סיבות:

(1) רוב התבניות היהודיות שנמצאו עד כה, ובוודאי 4-5 הנפוצות ביניהן ביותר, ניתנות לגילוי ברמת הזיהוי המובהק המקסימלי כבר באמצעות ריצוף מצומצם מאזור הבקרה ואפיון של שינויים גנטיים במיקומים מסוימים באזור המקודד מבלי להזדקק לריצוף מלא. (2) במציאות הנוכחית, ונראה שהיא תמשיך עוד לאורך זמן – היות ומחקרים גנטיים התמקדו בצבירת מידע על 'אזורי הבקרה' הרבה יותר מאשר על שאר חלקי הדנ"א המיטוכונדרי, מאגרי מידע מדעיים העומדים כעת לרשותנו מספקים מדגם של 'אזורי בקרה' הרבה יותר משמעותי מאשר של ריצוף הדנ"א המיטוכונדרי המלא.

אשר על כן, ברוב המקרים די בבדיקה של המקטע HVS1 של אזור הבקרה כדי לקבוע מהי הקבוצה הגנטית אליה משתייך הדנ"א המיטוכונדרי של הנבדק, ולכן מתחילים בדרך כלל בריצוף של HVS1 באזור הבקרה המיטוכונדרי 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 את קיומם באמצעות ריצוף נוסף וספציפי שלהם על פי המיקום המצופה שלהם בדנ"א המיטוכונדרי. את קיום השינויים מזהים כאשר משווים את הרצף שנמצא באותו אדם לרצף רפרנס מדעי (המכונה CRS), שהוא רצף ייחוס אליו משווים כל המדענים את הרצפים של הנבדקים האינדיבידואליים. קיימת זמינות גבוהה של בסיסי נתונים בספרות המקצועית המכילים דגימות מאוכלוסיות שונות והרצפים של HVS1 שנמצאו בהם. במהלך הבדיקה נעשה שימוש בבסיסי נתונים שכזה על מנת להשוות את התוצאות שמתקבלות אצל הנבדקים, ולברר באילו עוד אוכלוסיות רצפים אלה נמצאו. יחד עם זאת, כאמור לעיל, יש מקרים שאין די בריצוף HVS1 לבדו על מנת לקבל תשובה מוחלטת על הקבוצה הגנטית אליה משתייך הנבדק. במקרים כאלה יש צורך לבצע בירור נוסף של האזור המקודד על מנת לאשר את הקבוצה הגנטית. למשל במקרה של

קבוצת K אי אפשר לדעת רק על סמך HVS1 האם הדגימה שייכת לאחת מהקבוצות האופייניות לאשכנזים, מכיוון שרצפים דומים של HVS1 נמצאים בשתי קבוצות גנטיות שונות ואף בלא יהודים בשכיחות גבוהה. רק אפיון של אותיות מסוימות במיקומים ידועים מראש באזור המקודד יאפשרו לזהות אם מדובר בתת-הקבוצה K המצויה באשכנזים.

מבחינה סטטיסטית ניתן לחשב את קצב הופעת השינויים בגנים של המיטוכונדריה, וכך לתארך את זמן היווצרות התבנית. 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 תבנית כלשהי. באופן שכזה חושבו מועדי היווצרותן של הקבוצות הגנטיות השכיחות באשכנזים, ונמצא כי הן נוצרו בממוצע לפני כ-750-2500 שנה (Behar 2006)³, שהוא בכל מקרה אחרי מתן תורה שהתרחש לפני כ-3300 שנה.

רוב המעבדות שמבצעות בדיקות גנטיות מבצעות זאת באופן מסודר ומדויק, ולכן אמורות לספק תוצאות אמינות ומהימנות. אך מכיוון שמדובר בתהליך מעבדתי מורכב וידני 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 מפוקח 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. יחד עם זאת קיים טעם לפגם באופי הבדיקה במחקרים מסחריים בכלל, בעיקר בעקבות העובדה שבירור מוצא אתני של הפונים, דהיינו ההשתייכות שלהם לאומה זאת או אחרת, נעשה שם לפי הגדרה עצמית של הפונים עצמם בלבד ואינו במסגרת מחקר מבוקר.

יש להדגיש כי לא קיים במציאות מאגר מידע גנטי אחיד, אלא מעבדות גדולות שונות מלקטות ואוספות תוצאות ממחקרים גנטיים למסדי הנתונים שלהם. לפיכך, קיימים מאגרים מגוונים ברשות מעבדות שונות, הכוללים מידע שנאסף בצורות שונות ולמטרות שונות. לא כל המידע הגנטי שנאסף במאגרים אלו רלוונטי לצורך הבירור בניהון דידן: חלק גדול מן המחקרים

3. 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.

מתמקדים בנושאים רפואיים, ומסיבה זו אינם בוחנים את נושא המוצא האתני. תוצאות של מחקרים מסוג זה עשויות אמנם להצביע עד כמה תבנית מסוימת נפוצה או נדירה בעולם בכלל, אבל לא ניתן לשאוב מהם מידע על מידת התפוצה שלו בקרב יהודים ובקבוצות לאומיות ואתניות אחרות; מחקרים אחרים מתמחים בחקר של תבנית מסוימת דווקא, ומובן שהמידע המתקבל ממחקרים אלו מבליט את השכיחות של תבנית זו באופן מלאכותי, ואינו תורם מאומה להשוואה אובייקטיבית של תפוצת התבנית הזו בין יהודים לעומת עמים וקבוצות אתניות אחרות. לאור זאת, בטרם מבצעים את ההערכות הסטטיסטיות, מן ההכרח לסנן את המידע הלא רלוונטי ולבצע חישובים רק על בסיס הנתונים המתאימים לבירור שלפנינו.

ג. ה-דנ"א המיטוכונדרי היהודי

1. התפתחות היסטורית

אוכלוסיות ישראל לפי העדות השונות נחקרו אף הן במסגרת המחקרים על גנטיקה של אוכלוסיות, ונמצא כי רובן היו מסוגרות מבחינה תרבותית והיתרבותית במשך דורות רבים, ובחלקן התפתחו מאפיינים גנטיים ייחודיים בדנ"א המיטוכונדרי.

בהיסטוריה של עם ישראל בגלויות השונות ניכר שכל העדות הושפעו בדרך כלל באופן עצמאי ובלתי תלוי מכל סוגי התופעות הדמוגרפיות-ביולוגיות. ההרכב הגנטי של האוכלוסיות והעדות של היום מושפע ישירות מתופעות אלה, ומן ההיסטוריה המיוחדת של כל אוכלוסיה ואוכלוסיה, ומסביר את המבנה הגנטי הייחודי של עדות ישראל, ושל המגוון הגנטי שנראה היום בעם ישראל.

ניתן לשער כי המגוון הגנטי של האוכלוסייה הקדומה והמקורית בארץ ישראל של ימי הבית השני היה גבוה, ומבחינה מיטוכונדרית הכיל מאות סוגי תבניות שונות, בשכיחויות שהיו אופייניות לזמן ההוא. בעקבות עזיבת היהודים את ארץ ישראל לגולה נוסדו קהילות חדשות אשר הרכבן הגנטי הושפע ממייסדיהן והתהליכים הדמוגרפים שעברו במהלך הדורות. תבנית נדירה מאוד באוכלוסיית ישראל הקדומה עשויה היתה להפוך לשכיחה מאוד באחת מעדות הגולה, ולהיכחד בעדה אחרת. המאפיינים הגנטיים של כל עדת 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 תבניות (קווקז, גאורגיה, לוב), קהילות גדולות יותר, למשל קהילה שספגה את גירוש ספרד, שבה נמצא מגוון גבוה יותר של תבניות (מרוקו), וגם קהילות גדולות אך סגורות ועתיקות שבהן נמצא מגוון גנטי גבוה יותר, אך גם מספר תבניות ייחודיות (עיראק, איראן, אשכנז).

נמצאות גם קהילות שחוו גיור מקרב הסביבה המקומית עם תבניות ממוצא מקומי במידות משתנות (הודו). בחלק מהעדות קל יותר לענות על שאלות של גיור והגירה מכיון שהרקע הגנטי המזרח תיכוני הקדום של היהודים שהגיעו למקום הוא שונה באופן יוצא מן הכלל מהגנטיקה של האוכלוסייה המקומית (יהודי אירופה, הודו). אך האבחנה בין יהודים מקומיים לתושבי המזרח התיכון הצפוני של היום באזורנו הינה הרבה יותר קשה (דרוזים, כורדים, קפריסאים, סורים, [אך לא ערבים דרומיים]) בגלל רכיב מזרח תיכוני קדום די דומה. בנוסף לכך מתווספת בעיית המדגם שהיא מצומצמת הרבה יותר במזרח התיכון לעומת המדגם הגדול הזמין של אירופאים.

2. דנ"א מיטוכונדרי אשכנזי

אוכלוסיית האשכנזים היא אחת האוכלוסיות שנחקרו גנטית במידה הרבה ביותר, במיוחד בהקשר של מחלות תורשתיות. האוכלוסייה נוסדה על ידי יהודים שנדדו למרכז אירופה, ומשם בעקבות הרדיפות נעו למזרח אירופה. האוכלוסייה גדלה משמעותית ב-1000 השנים האחרונות, ויחד עם זאת הייתה מבודדת יחסית מהאוכלוסייה הסובבת. כתוצאה מהגורמים הדמוגרפיים הללו (מעט מייסדים, בידוד, התרחבות) האוכלוסייה היא הומוגנית יחסית מבחינה גנטית, ומאופיינת על ידי סמנים גנטיים הייחודיים לה.

כאמור לעיל קבוצה K, הנפוצה רק במזרח התיכון ובאירופה, מאופיינת על ידי מקבץ של שינויים במיקומים שונים בדנ"א המיטוכונדרי, וכן בענפי משנה ייחודיים מרובים.

במחקרים שונים שבוצעו בעולם נמצא כי לפחות 40% מאוכלוסיית האשכנזים נושאים 4 סוגים ייחודיים של דנ"א מיטוכונדרי (המכונים K1a1b1a, N1b, K2a2, K1a9), ומתוכם הקבוצה הגנטית השכיחה ביותר באשכנזים משויכת לקבוצה K1a1b1a, אשר לה מקבץ מאוד ספציפי של שינויים גנטיים באזור המקודד, ובמקביל גם באזור הבקרה של הדנ"א המיטוכונדרי בעמדות 16223, 16224, 16234. תבניות מיטוכונדריות אלה לא נמצאו כלל באירופאים שאינם יהודים, למעט מספר מצומצם של מקרים שהמוצא בהם אינו ברור (קרוב לוודאי יהודי)⁴. כלומר, למעלה מ-3 מיליון

4. 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.

מחקר זה כלל 583 יהודים אשכנזים ו-11452 אירופאים לא יהודים.
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.

מחקר זה השווה 342 יהודים מפולין ומרוסיה ל-637 לא יהודים מאותן ארצות.
Costa, Marta D., et al. "A substantial prehistoric European ancestry amongst

אשכנזים הם למעשה צאצאיהם של ארבע אמהות שייסדו את האוכלוסייה האשכנזית. עם זאת, אחוז משמעותי מהיהודים האשכנזים נושאים דנ"א מיטוכונדרי שאינם ייחודי לאשכנזים בלבד, ומצוי גם באוכלוסיות אחרות של לא יהודים: כ- 30% מהציבור הנ"ל נושא דנ"א מיטוכונדרי די זהה לזה של סביבתם הגויית ברחבי אירופה (הן כתוצאה של גיור והן כתוצאה של תבנית קדומה השכיחה במערב אסיה ובאירופה); וכ- 30% נוספים יש להם דנ"א ייחודי שעדיין לא נמצא בין הלא יהודיים, אבל גם לא נמצא בקבוצות אוכלוסייה גדולות בין היהודים. סביר להניח שככל שייבדקו אשכנזים נוספים, יגדלו קבוצות אלו, וייחודיותם תהיה משמעותית יותר.

בעקבות התבוללות והיטמעות ב-200 השנים האחרונות, ניתן למצוא את הסמנים המיטוכונדרים המאפיינים אשכנזים גם באנשים שאינם מגדירים את עצמם יהודים, אם כי מוצאם האימהי הוא אכן כזה. אדם הנושא סמנים אלה הינו ממוצא אמהי אשכנזי, כלומר אמו, סבתו מצד אמו וכו' משתייכת לאוכלוסייה ממוצא אשכנזי.

3. המדגם

המדגם המדעי שמולו משווים את תוצאות הריצוף מורכב מדגימות של אנשים ממוצא ידוע וחד משמעי. על פי רוב מגויסים למדגם מדעי רק אנשים בוגרים שמוצא כל ארבעת הסבים והסבתות שלהם הינו זהה, כלומר מאותה האוכלוסייה. באופן שכזה מקבלים תמונת מצב של האוכלוסייה לפני כ-100 שנה, שזו תקופה שבה הניידות האנושית הייתה עדיין נמוכה יחסית, ולפני התמורות הדמוגרפיות הגדולות של המאה ה-20. מדגמים אלה משמשים מקור טוב לבחינת שכיחות התבניות הנבחנו. 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 גם בעלי מוצא לא וודאי, 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 לכניסה למאגר של אנשים ממוצא יהודי שאינם מודעים לכך. בנוסף למאגרים אלה, קיימים כאמור לעיל, מאגרים מסחריים גדולים מאוד המכילים מיליוני דגימות ומתוכם אלפי דגימות של אשכנזים, אך הגישה אליהם כרוכה בתשלום לחברה שמבצעת את הבדיקה,

Ashkenazi maternal lineages." *Nature communications* 4 (2013).

מחקר זה כלל למעלה מ-30000 דגימות מאירופה (בתוכם כנראה גם דגימות של יהודים) ו-800 דגימות של יהודים אשכנזים.

וגם קיימת בעיה מהותית במאגרים הללו מכיוון שהשיוך לאוכלוסייה הינו סובייקטיבי ומבוסס על זיהוי עצמי של הנבדק עצמו ששילם עבור הבדיקה הגנטית, ולא נקבע אובייקטיבית על ידי חוקר מומחה לדבר.

4. סטטיסטיקה – משמעות גודל המדגם

לגודל המדגם קיימת משמעות במיוחד עבור התבניות הנדירות. כלומר תבניות שכיחות שנמצאות בשכיחות גבוהה באוכלוסייה צפוי שישמרו על חלקם היחסי באוכלוסייה גם כאשר המדגם גדל באופן משמעותי נניח מ-1000 ל-10,000 נדגמים. ובמקביל, תבניות נדירות או כאלה שהינן בשכיחות מאוד נמוכה צפוי שיבואו לידי ביטוי נרחב יותר במדגם גדול יותר. במדגם נרחב יותר יתגלו הרבה יותר תבניות ייחודיות שלא היו מתגלות במדגם הקטן יותר.

5. שתי גישות הבדיקה

הגישה לבדיקת השאלה האם האדם שלפנינו הינו ממוצא יהודי או לא, יכולה להיעשות בשתי דרכים: גישה גנאלוגית וגישה הסתברותית.

בגישה הגנאלוגית מנסים להתחקות אחר עץ המשפחה באמצעות גנטיקה של האדם הנבדק. כלומר מבצעים איפיון גנטי של הדנ"א המיטוכונדרי בנבדק, מזהים את השינויים הגנטיים, ומנסים למצוא בני אדם נוספים ממשפחתו המשייכים לאותו ענף גנטי אימהי. בהמשך מנסים לברר האם ידוע מי מהם הוא יהודי או היה יהודי, וכך להסיק על זהות הנבדק ועל קשריו המשפחתיים. כאשר מוצאים שני בני אדם שנשאלת לגביהם השאלה האם הם צאצאיה של אותה אם, קל לבדוק במקרה כזה את הדנ"א המיטוכונדרי ולברר אם לשניהם אותה תבנית. 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 מתרחשת כאשר מזוהה תבנית שכיחה מאוד באוכלוסייה הכללית (גם ביהודים וגם בלא יהודים), שאז קיים סיכוי מסוים שלשני אנשים תהיה אותה תבנית גם אם אמם המשותפת אינה מהדורות האחרונים אלא קדומה מאוד. על כן כלי זה יעיל מאוד במקרים בהם התבנית הנבדקת איננה שכיחה, והקשר המשפחתי של הנבדק הינו ברור, או במקרים בהם התבנית שכיחה, אך מוכרת כנפוצה בקרב אנשים ממוצא יהודי. במקרים יוצאי דופן שכאלה ניתן לבצע ריצוף מלא של הדנ"א המיטוכונדרי, דבר שעשוי לאפשר גילוי של שינויים גנטיים ייחודיים שלא נפוצים באוכלוסייה הכללית, והתאמתם בין הנבדקים.

בגישה ההסתברותית נבחנו באמצעים סטטיסטיים כל רצפי ה-HVS1 שזוהו במדגמים של יהודי אשכנז, גרוזיה ואזרבייג'ן. נבדקה שכיחותו של כל רצף במדגם של היהודים, והרצף נבדק אם הוא קיים ובאיזו שכיחות במדגם

של הלא יהודים מאזור אירופה והמזרח התיכון (מערב אירו-אסיה). באמצעות **נוסחת באייס** (נוסחה סטטיסטית ידועה⁵) 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 הוא בלתי אפשרי הוא בעל הסתברות 0, וכאשר מאורע הוא ודאי הוא בעל הסתברות 1. בספר 'בירורי יהדות לאור מחקרים גנטיים' (ראה עמ' 187-189 להלן), ניתן לראות גרפים שבהם מתוארות כל התבניות (על פי רצף ה- HVS1 בלבד) שזוהו במדגם של היהודים בשלוש אוכלוסיות: יהודים אשכנזים (623 נבדקים), יהודים מגרוזיה (74 נבדקים) יהודים מאזרבייג'ן (58 נבדקים). ניתן לראות שכאשר המדגם קטן יש פחות ודאות לגבי ערך הסתברות הבאייס, וסטיית השגיאה היא נרחבת הרבה יותר, לעומת התבניות השכיחות בהן הסטייה האפשרית היא קטנה הרבה יותר.

עוד יש לציין כי הניתוח הסטטיסטי הדגים שקיימות קבוצות גנטיות שונות המאופיינות על ידי מקבץ שונה של שינויים גנטיים באזור המקור, אך למרות זאת רצף ה-HVS1 שלהן זהה ולא ניתן להבדיל ביניהן באמצעותו. במקרים אלה מומלץ לבצע בדיקה נוספת של מוטציות מסוימות באזור המקור על מנת לקבוע באופן מוחלט את הקבוצה הגנטית, מה שיביא להסתברות באייס מקסימלית.

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

- א. תבניות ייחודיות ושכיחות ביהודים
 - ב. תבניות נדירות, אך ייחודיות ליהודים
 - ג. תבניות נדירות בכל האוכלוסיות
 - ד. תבניות השכיחות בקרב לא יהודים ונדירות בקרב יהודים
- ראוי לציין שמציאת תבנית ייחודית ליהודים יכולה לשמש בעצמה או בצירוף נתונים נוספים כראיה על יהדותו של הנבדק/ת, אך היעדר התבניות הייחודיות של יהודים איננה שוללת את יהדותו/ה של הנבדק/ת שיש להם חזקת יהדות, מכיון שיתכן שבדורות עברו עברה אשה לא-יהודיה גיור, ולכן צאצאיה הם יהודים גמורים על פי ההלכה, אך כמובן שהתבנית הגנטית של המיטוכונדריה לא עברה "גיור" גנטי ונותרה מבחינה טבעית בתבנית הגנטית הלא-יהודית.

-- העורך.

5. ראה **אסיא** קה-קו עמ' 65.