The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

نموذج أزال تقريباً كل عملية شيخوخة تقدمية. ومع ذلك أنهت الطفرات الجسدية التجربة الفكرية

لا يقول النموذج إن البشر يستطيعون العيش إلى 194 عاماً. فهو يثبت وفيات الخلفية عند عمر 30 عاماً، ويستبعد تقريباً كل آليات الشيخوخة التقدمية الأخرى، ثم يسأل متى سيؤدي فقدان الخلايا المدفوع بالطفرات في أربعة أنسجة نموذجية إلى الفشل. أرقامه الكبيرة مخرجات شرطية، وليست أعماراً قابلة للوصول أو توقعات لعلاج.

Written by Laura Nesso · Cross-checked by Cinzia Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lfiespan*, Evgeniy Efimov, Vlad Fedotov, Leonid Malaev, Ekaterina E. Khrameeva & Dmitrii Kriukov, npj Aging ,(2026) article in press · DOI: 6-00421-026-s41514/1038.10

نموذج أزال تقريباً كل عملية شيخوخة تقدمية. ومع ذلك أنهت الطفرات الجسدية التجربة الفكرية

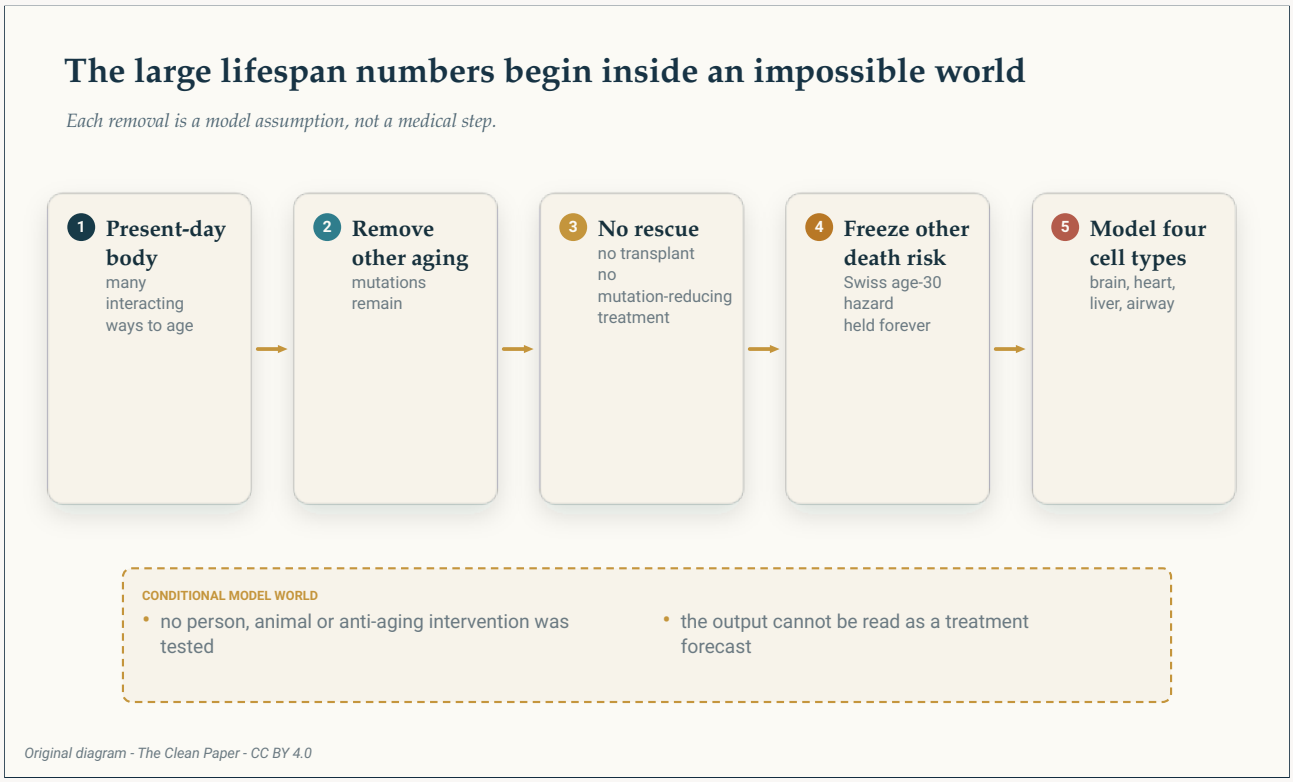
تخيل جسماً بشرياً أُوقفت فيه تقريباً كل عمليات الشيخوخة المألوفة. لا تتدهور الأوعية الدموية تدريجياً. ولا تفقد البروتينات جودتها بمرور الوقت. ولا يرتفع الالتهاب والسرطان وغيرهما من الإخفاقات المرتبطة بالعمر مع التقدم في السن. لا يُزرع أي عضو، ولا يبطئ أي علاج تراكم تغيرات الحمض النووي داخل الخلايا.

ما الذي سيفشل بعد ذلك؟

تجمع دراسة جديدة بالنمذجة الحاسوبية بين منحنيات رياضية لبقاء السكان ومحاكاة حاسوبية لفقدان الخلايا المدفوع بالطفرات في أربعة أنسجة. وتعطي إجابة شرطية واحدة: إن الفقدان التدريجي للخلايا بعد **طفرات جسدية** ضارة قد يصبح في النهاية عنق زجاجة، خصوصاً في الدماغ والقلب. الطفرة الجسدية هي تغير في DNA تكتسبه خلية من خلايا الجسم أثناء الحياة. ولا تُورث عبر البويضة أو الحيوان المنوي، ومعظم هذه التغيرات لا تقتل الخلية ولا تسبب مرضاً.

أكثر نتائج الدراسة قابلية للاقتباس هي عمر وسطي نموذجي بين **146** و**194 عاماً**، بحسب الكيفية التي يُسمح بها لإخفاقات أربعة أنسجة بأن تعتمد بعضها على بعض. لكن هذا ليس تقديراً لمدة حياة البشر اليوم. وليس نتيجة متوقعة لعلاج. ولم يُختبر أي إنسان أو حيوان أو تدخل مضاد للشيخوخة.

الرقم ينتمي إلى عالم متعمد الاستحالة. وفهم هذا العالم هو النتيجة.



يزيل النموذج تقريباً كل عملية شيخوخة تقدمية قبل أن يسأل ما الذي سيفعله فقدان الخلايا المدفوع بالطفرات. هذا عالم نموذجي شرطي، لا خطة علاجية.

The Clean Paper CC BY 0.4

أولاً، ابنِ مجموعة سكانية تكاد لا تشيخ

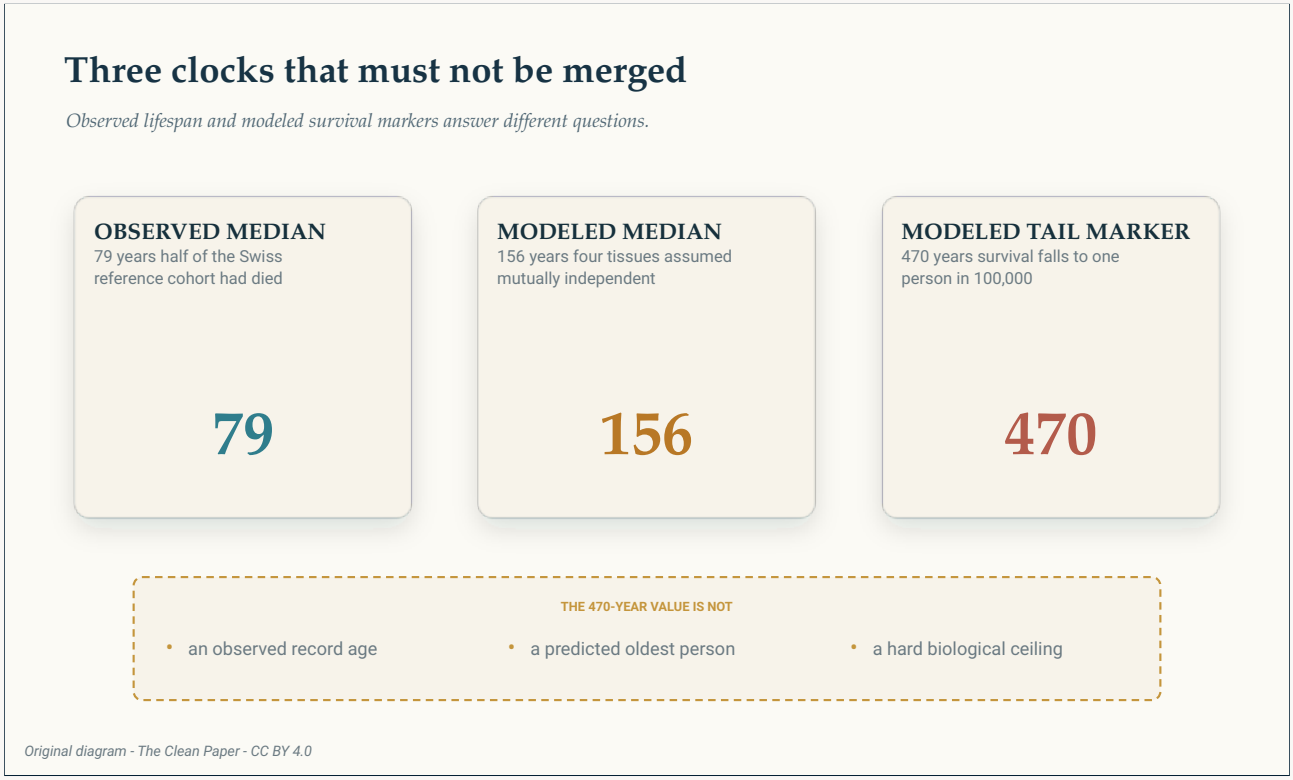
بدأ المؤلفون ببيانات الوفيات من سويسرا. ثبّتوا الخطر السنوي للوفاة عند المستوى المقاس قرب عمر 30 عاماً، ثم أبقوا هذا الخطر المنخفض ثابتاً إلى الأبد. في الحياة الحقيقية، ترتفع الوفيات بشدة مع العمر. في هذا الخط الأساسي، لا ترتفع.

حتى هذه المجموعة المبسطة تظل تفقد أشخاصاً بسبب **وفيات الخلفية**: أي سبب وفاة خارج عملية الطفرات التي يُنذجها البحث. لكن لأن الخطر لا يزداد أبداً، تمتد الحسابات إلى أزمنة استثنائية. العمر المتبقي الوسطي في النموذج هو **1,759 عاماً**. أما النقطة التي لا يبقى عندها سوى شخص واحد على قيد الحياة من كل 100,000 في المجموعة الابتدائية فتصل عند **29,221 عاماً**.

لا يمثل أي من الرقمين ادعاءً بيولوجياً. إنهما يوضحان ما يحدث عندما يُستقر خطر سنوي منخفض خاص بمرحلة البلوغ المبكر إلى ما لا نهاية.

تستخدم الورقة عدة «ساعات» لا ينبغي دمجها:

- كان **الوسيط المرصود** في مجموعة سويسرية مرجعية 79 عاماً.
- وكان الرقم القياسي المرصود لطول العمر البشري المستخدم في الورقة 122 عاماً.
- **الوسيط النموذجي** هو الزمن الذي يكون نصف السكان المحاكى قد توفي عنده.
- أما **الحد الأقصى** في النموذج فليس أكبر عمر ممكن لشخص. بل هو الزمن الذي ينخفض عنده البقاء إلى 0.001%، أي ناجٍ واحد لكل 100,000 شخص بدأوا.



العمر المرصود، والوسيط النموذجي، وعلامة البقاء «واحد من كل 100,000» تجيب عن أسئلة مختلفة. علامة 470 عاماً ليست عمراً قياسياً متوقعاً ولا سقفاً بيولوجياً صلباً.

The Clean Paper CC BY 0.4

لماذا يسمون ناجياً واحداً من كل 100,000 «حداً أقصى»؟

نهاية كنقطة 0.001%، جداً، صغيرة بقاء نسبة المؤلفون اختار لذلك تماماً. الصفر إلى المحاكاة في الناعم البقاء منحنى يصل لا قد ولا العمر، ذلك عند جدار على تحتوي البيولوجيا أن تعني ولا متسقة. بصورة النموذج تشغيلات مقارنة النقطة هذه تتيح تشغيلية. لفرد. ممكن عمر أكبر تحدد

الخلايا التي لا تستبدل نفسها بسهولة تصبح عنق الزجاجة المبكر

يضيف النموذج التالي فقدان الخلايا المدفوع بالطفرات. لا تُعد الطفرة قاتلة إلا إذا أضرت بكمية كافية من المادة الوراثية الأساسية بحيث تصبح الخلية غير وظيفية. واحتمال حدوث ذلك غير مؤكد ويجري نمذجته بدلاً من قياسه لكل خلية.

درس المؤلفون أولاً مجموعتين من **الخلايا ما بعد الانقسامية**: خلايا ناضجة لا تُستبدل عادة بالانقسام. وكانت أمثلتهم عصبونات القشرة وخلايا عضلة القلب التي تجعل القلب ينقبض.

عند إضافة فقدان العصبونات إلى خطر الخلفية الثابت، وصل السكان النموذجيون إلى وسيط قدره **194 عاماً** وإلى عتبة بقاء فرد واحد من كل 100,000 عند **557 عاماً**. ومع فقدان خلايا عضلة القلب، كانت القيم **208 أعوام** و**868 عاماً**. أما أزمنة فشل العضو وحده، قبل إضافة وفيات الخلفية، فكانت نحو 198 و212 عاماً.

لا تُظهر هذه النتائج أن الدماغ أو القلب الحقيقي يحتوي على ساعة عد تنازلي. إنها تقول إنه داخل هذا النموذج، عندما تكون تقريباً كل المشكلات التقدمية الأخرى قد أزيلت، يصبح فقدان الخلايا من تجمعات لا تستبدل نفسها روتينياً مهماً أبكر بكثير من خطر الخلفية الثابت وحده.

الاستبدال يغير الحسابات

تتصرف الأنسجة المنقسمة بطريقة مختلفة لأن الخلايا المفقودة يمكن تعويضها.

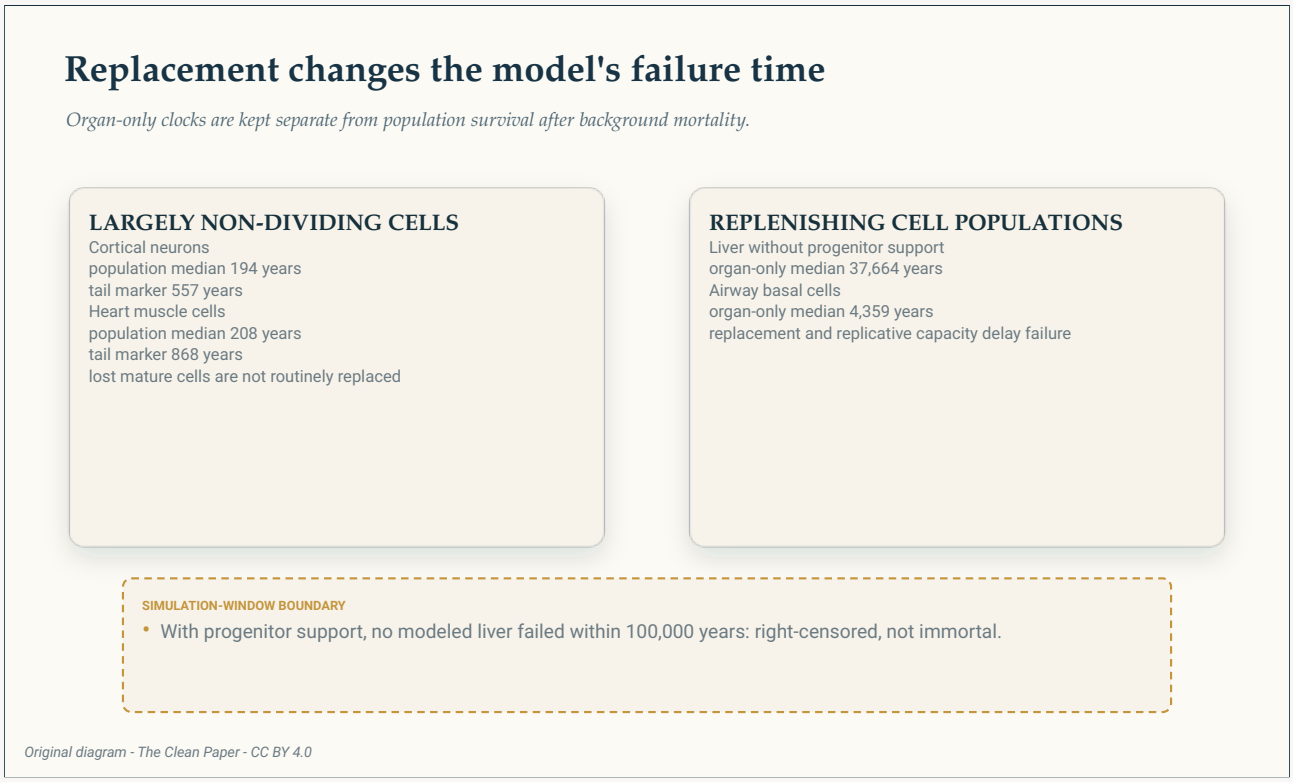
بالنسبة إلى خلايا الكبد من دون دعم من مجموعة خلايا سلفية، كان وسيط زمن فشل العضو النموذجي **37,664 عاماً**. لكن بعد إضافة خطر الخلفية الثابت، عاد الوسيط السكاني إلى **1,755 عاماً**، قريباً من خط «عدم الشيخوخة». حدث فشل الكبد المدفوع بالطفرات متأخراً جداً لدرجة أن وفيات الخلفية سيطرت أولاً.

وعندما أعطى النموذج الكبد مجموعة خلايا سلفية قادرة على تعويض الخلايا، لم يصل أي كبد محاكى إلى عتبة الفشل خلال **نافذة 100,000 عام**. هذا ليس كبداً خالداً. إنها نتيجة مقطوعة من اليمين: انتهت الملاحظة قبل حدوث فشل في النموذج.

وصلت الخلايا القاعدية التنفسية، التي تساعد على تجديد بطانة المجرى الهوائي، إلى وسيط فشل عضو نموذجي قدره **4,359 عاماً** وإلى عتبة بقاء فرد واحد من كل 100,000 خاصة بالعضو عند **7,617 عاماً**. وبعد إضافة وفيات الخلفية، بلغ الوسيط نحو 1,755 عاماً وعتبة الذيل **7,132 عاماً**.

هذه الآلاف من السنين ليست تنبؤات عن الرئتين أو الكبد. فالأنسجة الحقيقية تتعرض للالتهاب والتليف والضرر الوعائي والسرطان والعدوى

والتفاعلات مع أعضاء أخرى، وهي أمور لا يحتويها هذا النموذج المبسط.



تستجيب الخلايا قليلة الانقسام والأنسجة القادرة على التجدد بطريقة مختلفة لفقدان الخلايا في النموذج. تُفصل أزمنة فشل العضو وحده عن بقاء السكان بعد إضافة وفيات الخلفية.

The Clean Paper CC BY 0.4

أربعة أنسجة نموذجية تعطي 156 عاماً فقط بافتراض الاستقلال

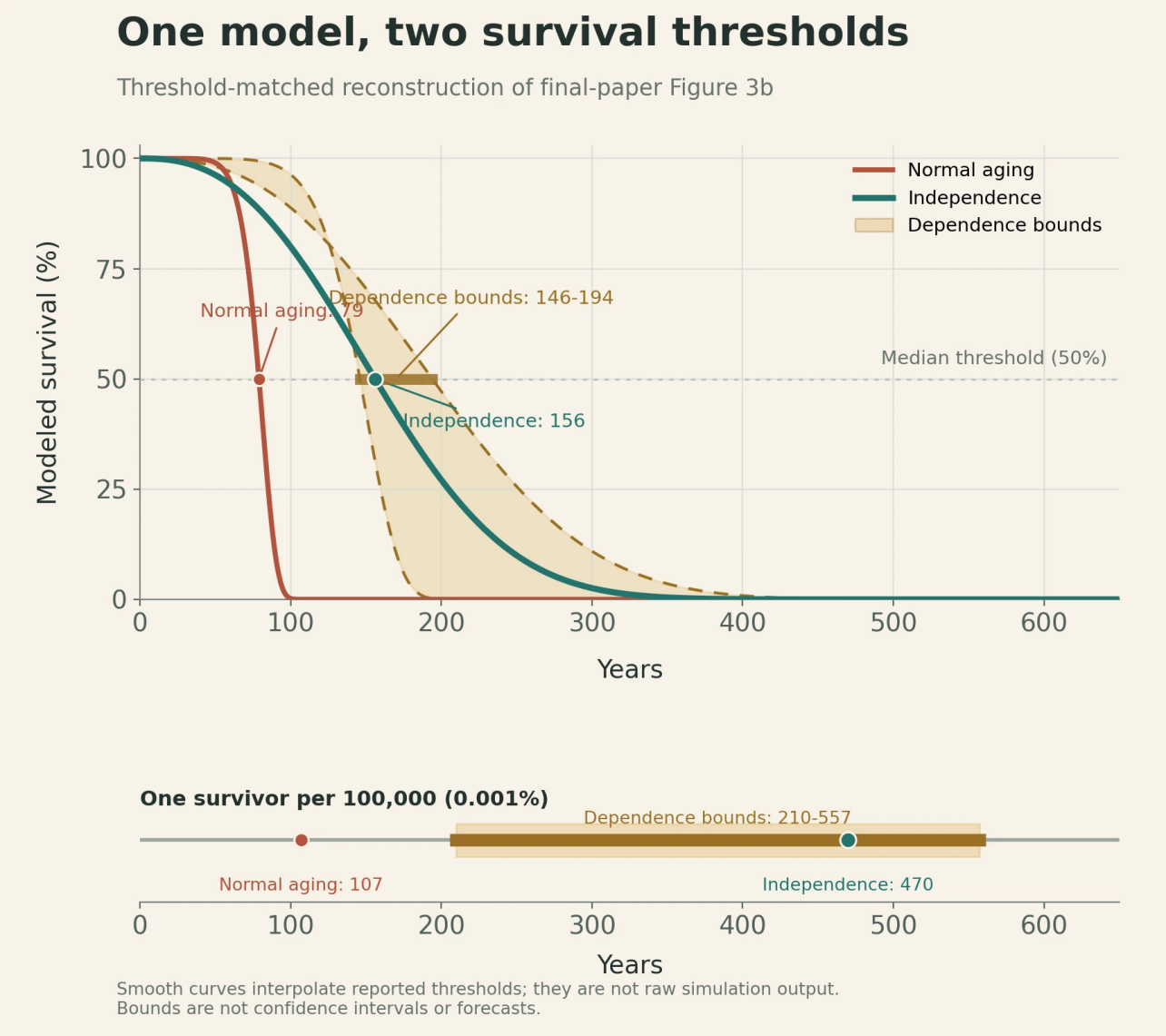
جمع المؤلفون بعد ذلك العصبونات وخلايا عضلة القلب والخلايا الكبدية والخلايا القاعدية التنفسية. ومُثل الجسم كنظام **موثوقية**: إذا فشل أي مكوّن مطلوب، فشل الكائن النموذجي. وظل خطر الخلفية المثبت عند عمر 30 عاماً موجوداً.

لجمع نماذج الأنسجة الأربعة، عامل المؤلفون الجسم كنظام على التوالي: يظل الكائن النموذجي حياً فقط ما دام كل مكوّن نسيجي مطلوب يعمل. وتحت **الاستقلال المتبادل**، لا يغير معرفة زمن فشل نسيج ما احتمال فشل نسيج آخر، ولذلك يمكن ضرب احتمالات البقاء الأربعة. وبافتراض ذلك، كان وسيط العمر النموذجي **156 عاماً**. وكانت عتبة بقاء فرد واحد من كل 100,000 **470 عاماً**.

الاستقلال مريح رياضياً، لكن الأعضاء ليست آلات مستقلة. فهي تشترك في إمدادات الدم والالتهاب والهرمونات والأعصاب والإجهاد الجهازي. ويمكن لفشل عضو أن يغير ظروف عضو آخر.

ولإظهار ما قد يفعله الاعتماد المجهول، حسب المؤلفون **حدود فريشيه**: حدود رياضية خارجية لمنحنى البقاء المشترك عندما يكون منحنى كل مكوّن معروفاً لكن نمط اعتمادها غير معروف. بلغ مجال الوسيط الناتج **146 إلى 194 عاماً**. أما مجال «واحد من كل 100,000» فكان **210 إلى 557 عاماً**.

هذه المجالات ليست فواصل ثقة حول توقع. فالقيمة العليا تقابل أزمنة فشل مصطفة تماماً. ومع أكثر من مكوّنين، قد لا يقابل حد فريشيه السفلي أي نمط مشترك قابل للتحقق أصلاً. تبين الحدود مقدار تحرك الإجابة عندما يعرف النموذج الأجزاء لكنه لا يعرف كيف تتحرك إخفاقاتها معاً.



يمثل المنحنى الأزرق المخضر نتيجة الأنسجة الأربعة تحت الاستقلال. ويربط الغلاف الكهرماني إعادة بناء مطابقة للعتبات لحدود الاعتماد الرياضية، بينما يعطي المنحنى الصدئ مرجع الورقة للشيخوخة الطبيعية. ولأن بيانات المنحنى المصدر النهائي غير منشورة، فإن الخطوط الناعمة تستوفي نقاط عبور 50% و0.001% المبلغ عنها؛ وهي ليست إعادة تشغيل للمحاكاة. الحدود قيود رياضية، لا فواصل ثقة ولا توقعات.

Original chart - The Clean Paper; thresholds from Efimov et al., npj Aging ,(2026) Figure 3b CC BY 0.4

نتيجة الاستقلال حالة مرجعية واحدة. حدود الاعتماد هي حدود خارجية رياضية، وتعرض 300 مجموعة معلمات عدم يقين إضافياً في مدى احتمال أن تقتل طفرة ما خلية.

The Clean Paper CC BY 0.4

ما حد الاعتماد؟

تعطي معاً. الفشل إلى تميل هل نعرف لا لكننا معين، زمن عند عاملاً يظل بأن معلوم احتمال منها لكل مكونات أربعة أن افترض عن نجهله لما رياضية حدود إنها بعينه. اعتماد نمط اختيار دون من المشتركة للنتيجة رياضياً به مسموح مجال أوسع فريشيه حدود متكررة. بشرية ملاحظات من مستمدة خطأ أشرطة وليست المكونات، بين الاعتماد

احتمال الطفرة القاتلة مصدر كبير لعدم اليقين

هناك مدخل واحد إلى النموذج صعب بصورة خاصة: احتمال أن تكون طفرة جديدة قاتلة للخلية.

أعاد الملحق التحليل عبر **300 مجموعة معلمات**. وبالنسبة إلى كل من طفرات الحرف الواحد والإدخالات أو الحذوفات القصيرة، كان الحد السفلي المشترك المفترض لاحتمال أن تقتل طفرة واحدة خلية **94.1** × **10**^-7. وكانت الحدود العليا الخاصة بالخلايا **25.2** × **10**^-4 للعصبونات، و**08.1** × **10**^-4 لخلايا عضلة القلب، و**02.1** × **10**^-4 للخلايا الكبدية، و**60.1** × **10**^-4 لخلايا الكبد السلفية، و**77.1** × **10**^-4 للخلايا القاعدية في مجرى الهواء. جرى أخذ القيم مستقلة على مقياس لوغاريتمي، بحيث يمكن أن تختلف بمراتب مقدار لا ببضع نسب مئوية.

غيّر تحريك هذه المدخلات غير المؤكدة أعمار فشل بعض الأنسجة بعوامل تقارب 10 إلى 100. ومع ذلك، حافظت كل مجموعة معلمات مختبرة على الترتيب العام نفسه: أصبحت الأنسجة غير المنقسمة محدودة بالطفرات أبكر من الأنسجة القادرة على التعويض. يدعم هذا الترتيب

المستقر المقارنة بين أنواع الأنسجة، لكنه لا يخبرنا أي تقدير دقيق للعمر هو الصحيح.

يجيب تحليل الحساسية عن سؤال «هل تبقى الخلاصة عندما تتحرك المدخلات غير المؤكدة؟». ولا يكشف أي قيمة للمدخلات هي الحقيقية.

النموذج يزيل بيولوجيا كانت ستصل عادة أولاً

يتضمن السيناريو أربع مجموعات خلوية فقط. ويعامل الطفرات القاتلة كأحداث مستقلة على مستوى الخلية، ويمثل فشل العضو بعتبات سكانية مختارة. ويتجاهل الخلل دون القاتل، حيث تبقى الخلية حية لكنها تعمل بصورة سيئة. ويتجاهل توسع النسائل المتضررة التي تتفوق على الخلايا السليمة. ويبسط التفاعلات بين الأعضاء.

كما يُستبعد السرطان. يفترض النموذج أن التحولات الخبيثة تزيلها المراقبة المناعية، ولذلك لا يرتفع السرطان مع العمر. كما تغيب حلقات التغذية الراجعة التقدمية الالتهابية والهرمونية والوعائية والعصبية.

وهناك مشكلة أعمق في السيناريو المضاد للواقع. فقد قُدرت معدلات الطفرات من أنسجة حقيقية داخل أجسام حقيقية تشيخ. ثم يضع النموذج تلك المعدلات في جسم أزيل منه الإجهاد التأكسدي وعمليات الشيخوخة التقدمية الأخرى. ولا توجد مجموعة بشرية يمكن فيها التحقق مباشرة من هذه الفرضية المركبة.

إضافة طرق الفشل المستبعدة لا يمكن إلا أن تجعل أي حد أعلى مقترح يصل أبكر. ولن تجعل الأعمار المبلغ عنها أسهل في الوصول.

ما الغرض الفعلي من الأرقام الكبيرة؟

إذا قرأنا الورقة إلى الأمام، يبدو أنها تتحرك من 1,759 عاماً نزولاً إلى 156. وإذا قرأنا المنطق بالعكس، يصبح الغرض أوضح.

سيناريو 1,759 عاماً متطرف عمداً وغير واقعي. فهو ينشئ عالماً لم يعد فيه العمر يزيد معظم المخاطر. ثم يعيد فقدان الخلايا المدفوع بالطفرات في الدماغ والقلب النموذجيين ذلك العالم نحو مجال ما يزال أعلى من البقاء البشري المرصود لكنه أقل بكثير من خط الأساس الاصطناعي.

يدعم هذا الفرق فكرة ضيقة: قد يظل تراكم الطفرات الجسدية قيداً مهماً حتى لو اختفت عمليات الشيخوخة التقدمية الكثيرة الأخرى. ولا يثبت أن الطفرات هي السبب الوحيد للشيخوخة. ولا يقول إن القضاء على الطفرات سيحقق الأعمار المبلغ عنها. فالدراسة لا تنمذج تدخلاً علاجياً ولا أضرار أو مقايضات تغيير معدلات الطفرات.

قيمة التمرين ليست وعداً بحياة مفرطة الطول. بل طريقة للسؤال عن الإخفاقات التي تبقى بعد إزالة الإخفاقات الواضحة.

الخلاصة الواضحة

استخدمت هذه الدراسة نموذجاً ديموغرافياً ونموذج موثوقية للأنسجة للسؤال عن الكيفية التي قد يحد بها فقدان الخلايا المدفوع بالطفرات من العمر في عالم مضاد للواقع أزيلت فيه تقريباً كل عمليات الشيخوخة التقدمية الأخرى. ثُبّت خطر الوفاة الخلفي طوال المحاكاة عند المستوى المسجّل لعمر 30 عاماً في سويسرا المعاصرة. وجُمعت أربع مجموعات خلوية نموذجية فقط، ولم يُسمح بزرع الأعضاء أو بتدخل يقلل الطفرات. تحت افتراض الاستقلال، أعطى النموذج وسيط عمر قدره 156 عاماً وعلامة بقاء «واحد من كل 100,000» عند 470 عاماً. وعندما سمح

المؤلفون بأي علاقة ممكنة رياضياً بين إخفاقات الأنسجة، وسعت الحدود الخارجية هذه القيم إلى 146–194 و210–557 عاماً. أصبحت العصبونات وخلايا عضلة القلب عنق زجاجة أبكر من مجموعات الكبد والمجرى الهوائي النموذجية. هذه مخرجات محاكاة شرطية، لا حدوداً بشرية مرصودة، ولا توقعات علاجية، ولا دليلاً على أن البشر يستطيعون بلوغ تلك الأعمار.

مراجعة بلا تهويل

ما الذي تُظهره الورقة: في نموذج مبسط بصورة متعمدة، يصبح فقدان الخلايا المدفوع بالطفرات في الخلايا قليلة الانقسام عنق زجاجة مهماً أبكر بكثير من خطر خلفية منخفض وثابت للوفاة. تعتمد النتائج الدقيقة على نموذج العضو وافتراضات الاعتماد ومعلمات الطفرات القاتلة.

ما هو مفيد لكنه شرطي: الوسيط المتكامل 156 عاماً تحت الاستقلال المتبادل. ومع منحنيات المكونات نفسها لكن اعتماد مجهول، تعطي الحدود الرياضية الخارجية 146–194 عاماً. وعلامة النموذج «واحد من كل 100,000» هي 470 عاماً تحت الاستقلال و210–557 عبر الحدود.

ما الذي لا تُظهره: أن البشر يستطيعون العيش إلى 194 أو 557 عاماً؛ أو أن تلك الأعمار حدود بيولوجية صلبة؛ أو أن الطفرات الجسدية هي السبب الوحيد للشيخوخة؛ أو أن أي علاج يستطيع إزالة عمليات الشيخوخة الأخرى؛ أو أن تقليل الطفرات سينتج النتيجة النموذجية.

القيود الرئيسية: أربع مجموعات خلوية تمثل جسماً كاملاً؛ تُثبت وفيات الخلفية عند عمر 30 عاماً إلى الأبد؛ يُزال السرطان وغيره من آليات الشيخوخة التقدمية بالافتراض؛ تُبسط تفاعلات الأعضاء؛ تأتي معدلات الطفرات من أنسجة حقيقية تشيخ؛ عدة عتبات للفشل واحتمالات قاتلة اختيارات نموذجية؛ والسيناريو المضاد للواقع المركزي لا يمكن اختباره في مجموعة بشرية مكافئة.

ما مقدار الثقة المناسبة للقارئ العام؟ ثقة عالية بأن الأرقام المبلغ عنها تتبع النموذج والمعلمات المعلنة. وثقة متوسطة في التباين النوعي بين الأنسجة غير المنقسمة والقادرة على التعويض ضمن تلك الافتراضات. وثقة منخفضة جداً بأن أي عمر في العنوان يتنبأ بعمر بشري يمكن بلوغه.

المصادر

press in article ,(2026) Aging npj lfiespan, human on bound upper entropic an impose mutations Somatic al., et Efimov
https://doi.org/10.1038/s41514-026-00421-6

code analysis and model Lab, Aging Computational
https://github.com/ComputationalAgingLab/somatic-mutations-simulation