



The CLEAN PAPER

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

מודל הסיר כמעט כל תהליך הזדקנות מתקדם. מוטציות סומטיות עדיין סיימו את ניסוי המחשבה

המודל אינו אומר שבני אדם יכולים לחיות עד גיל 194. הוא מקבע את תמותת הרקע ברמת גיל 30, מוציא כמעט כל מנגנון אחר של הזדקנות מתקדמת ושואל מתי אובדן תאים המונע בידי מוטציות בארבע רקמות מדומות יגרום לכשל. המספרים הגדולים שלו הם פלטים מותנים, לא גילים שניתן להגיע אליהם ולא תחזיות טיפול.

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 lifespan*, Evgeniy Efimov, Vlad Fedotov, Leonid Malaev, Ekaterina E. Khrameeva & Dmitrii Kriukov, npj Aging, (2026) article in press · DOI: 10.1038/s41514-026-00421-6

מודל הסיר כמעט כל תהליך הזדקנות מתקדם. מוטציות סומטיות עדיין סיימו את ניסוי המחשבה

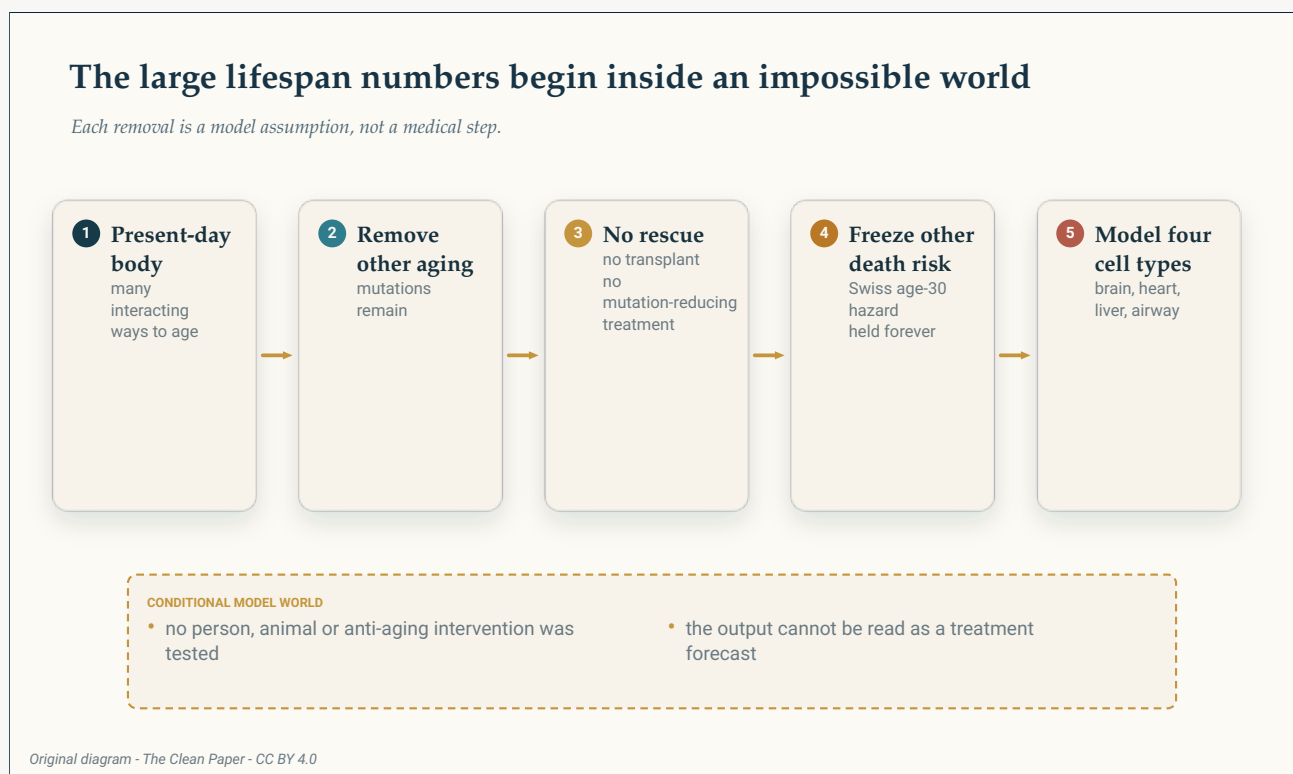
דמיינו גוף אנושי שבו כמעט כל תהליך מוכר של הזדקנות הושבת. כלי הדם אינם מתדרדרים בהדרגה. איכות החלבונים אינה נשחקת בהתמדה. דלקת, סרטן וכשלים אחרים הקשורים לגיל אינם נעשים שכחים יותר עם השנים. שום איבר אינו מושלל, ושום טיפול אינו מאט את הצטברות השינויים ב-DNA בתוך התאים.

מה ייכשל אחר כך?

מחקר חדש של מודלים חישוביים משלב עקומות מתמטיות של הישרדות אוכלוסייה עם סימולציות ממוחשבות של אובדן תאים המונע בידי מוטציות בארבע רקמות. הוא מציע תשובה מותנית אחת: אובדן הדרגתי של תאים בעקבות מוטציות סומטיות מזיקות עשוי בסופו של דבר להפוך לצוואר בקבוק, במיוחד במוח ובלב. מוטציה סומטית היא שינוי ב-DNA שנרכש בתא גוף אחד במהלך החיים. היא אינה עוברת בתורשה דרך ביצית או זרע, ורוב השינויים האלה אינם הורגים את התא ואינם גורמים למחלה.

התוצאה הקלה ביותר לציטוט מן המחקר היא תוחלת חיים חציונית מדומה של 146 עד 194 שנים, בהתאם לאופן שבו מאפשרים לכשלים בארבע הרקמות להיות תלויים זה בזה. אבל זו אינה הערכה של משך החיים האפשרי לאנשים כיום. זו אינה תוצאה צפויה של טיפול. לא נבדקו בני אדם, בעלי חיים או התערבות נגד הזדקנות.

המספר נובע מעולם מודל שאינו מציאותי במכוון. מה שחשוב הוא להבין מה קורה בתוך העולם הזה.



המודל מסיר כמעט כל תהליך הזדקנות מתקדם לפני שהוא שואל מה יעשה אובדן תאים המונע בידי מוטציות. זהו עולם מודל מותנה, לא תוכנית טיפול.

תחילה, בונים אוכלוסייה שכמעט אינה מזדקנת

המחברים התחילו מנתוני תמותה משווייץ. הם קיבעו את הסיכון השנתי למוות ברמה שנמדדה סביב גיל 30, ואז השאירו את הסיכון הנמוך הזה קבוע לנצח. בחיים האמיתיים התמותה עולה בחדות עם הגיל. בקו הבסיס הזה היא אינה עולה.

גם האוכלוסייה הפשוטה הזאת עדיין מאבדת אנשים בשל **תמותת רקע**: כל סיבת מוות שאינה תהליך המוטציות שהמודל מתאר. אבל מכיוון שהסיכון הזה לעולם אינו גדל, החשבון נמתח לזמנים יוצאי דופן. חציון משך החיים שנותר במודל הוא **1,759 שנים**. הנקודה שבה נשאר בחיים רק אדם אחד מכל 100,000 באוכלוסיית ההתחלה מגיעה לאחר **29,221 שנים**.

אף אחד מן המספרים אינו טענה ביולוגית. הם מראים מה קורה כאשר מסיקים ללא הגבלת זמן מסיכון שנתי נמוך של בגרות מוקדמת.

המאמר משתמש בכמה "שעונים" שאסור לאחד ביניהם:

- **החציון הנצפה** באוכלוסיית הייחוס השווייצרית היה 79 שנים.
- **שיא אריכות הימים** האנושי הנצפה שבו השתמש המאמר היה 122 שנים.
- **חציון מדומה** הוא הזמן שבו מחצית מאוכלוסייה מדומה מתה.
- **המקסימום** המדומה של המאמר אינו האדם המבוגר ביותר האפשרי. זהו הזמן שבו ההישרדות יורדת ל-0.001%, כלומר שורד אחד מכל 100,000 אנשים שהתחילו.

Three clocks that must not be merged

Observed lifespan and modeled survival markers answer different questions.

OBSERVED MEDIAN

79 years half of the Swiss reference cohort had died

79

MODELED MEDIAN

156 years four tissues assumed mutually independent

156

MODELED TAIL MARKER

470 years survival falls to one person in 100,000

470

THE 470-YEAR VALUE IS NOT

- an observed record age
- a predicted oldest person
- a hard biological ceiling

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

משך חיים נצפה, חציון מדומה וסמן הישרדות מדומה של אחד ל-100,000 עונים על שאלות שונות. הסמן של 470 שנים אינו גיל שיא חזוי ואינו תקרה ביולוגית קשיחה.

מדוע לקרוא לשורד אחד מתוך 100,000 "מקסימום"?

בשיעור בחרו המחברים לכן לאפס. בדיוק להגיע לא לעולם עשויה חלקה הישרדות עקומת עם סימולציה של שונות הרצות בין עקבי באופן להשוות אפשר כך תפעולית. סיום כנקודת 0.001%, מאוד, קטן שורדים האפשרי. ביותר המבוגר הפרט את מזהה אינו גם והוא הזה, בגיל קיר קיים שבביולוגיה הדבר פירוש אין המודל.

תאים שאינם יכולים להתחדש בקלות הופכים לצוואר הבקבוק המוקדם

המודל הבא מוסיף אובדן תאים שמקורו במוטציות. מוטציה נספרת כקטלנית רק אם היא פוגעת בכמות מספקת של חומר גנטי חיוני כדי להפוך את התא ללא-תפקודי. ההסתברות לכך אינה ודאית והיא נבנית במודל במקום להימדד עבור כל תא.

המחברים בחנו תחילה שתי אוכלוסיות של תאים פוסט-מיטוטיים: תאים בוגרים שאינם מוחלפים באופן שגרתי באמצעות חלוקה. הדוגמאות שלהם היו נירונים בקליפת המוח וקרדיומיציטים, תאי השריר שגורמים ללב להתכווץ.

כאשר אובדן נירונים נוסף לסיכון הרקע הקפוא, האוכלוסייה המדומה הגיעה לחציון של 194 שנים ולסמן של אחד ל-100,000 לאחר 557 שנים. עם אובדן קרדיומיציטים, הערכים היו 208 שנים ו-868 שנים. זמני הכשל החציוניים של האיבר בלבד, לפני הוספת תמותת הרקע, היו כ-198 וכ-212 שנים.

הפלטים האלה אינם מראים שבמוח או בלב אמיתיים יש שעון ספירה לאחור. הם אומרים שבתוך המודל הזה, כאשר כמעט כל בעיה מתקדמת אחרת הוסרה, אובדן תאים מאוכלוסיות שכמעט אינן מתחדשות באופן שגרתי נעשה חשוב הרבה לפני שסיכון הרקע הקבוע היה נעשה חשוב לבדו.

התחדשות משנה את החשבון

רקמות מתחלקות מתנהגות אחרת, מפני שאפשר להשלים בהן תאים שאבדו.

עבור תאי כבד ללא תמיכה מאוכלוסיית תאי אב, זמן הכשל החציוני המדומה של האיבר היה 37,664 שנים. אך לאחר הוספת סיכון הרקע הקפוא, חציון האוכלוסייה ירד שוב ל-1,755 שנים, קרוב לקו הבסיס שאינו מזדקן. כשל הכבד שמקורו במוטציות התרחש כה מאוחר עד שמקרי המוות ברקע שלטו קודם לכן.

כאשר המודל העניק לכבד אוכלוסיית תאי אב המסוגלת להשלים תאים, שום כבד מדומה לא הגיע לסף הכשל בתוך חלון של 100,000 שנים. אין זה כבד בן-אלמוות. זו תוצאה מצונזרת מימין: התצפית הסתיימה לפני שהתרחש כשל מדומה.

תאי בסיס נשימתיים, המסייעים לחדש את רירית דרכי האוויר, הגיעו לחציון מדומה של כשל איבר לאחר 4,359 שנים ולסמן של אחד ל-100,000 עבור האיבר בלבד לאחר 7,617 שנים. לאחר הוספת תמותת הרקע, החציון היה כ-1,755 שנים וסמן הזנב היה 7,132 שנים.

אלפי השנים האלה אינן תחזיות לגבי ריאות או כבד. רקמות אמיתיות חוות דלקת, פיברוזיס, נזק לכלי דם, סרטן, זיהומים ואינטראקציות עם איברים אחרים שאינם קיימים במודל המצומצם הזה.

Replacement changes the model's failure time

Organ-only clocks are kept separate from population survival after background mortality.

LARGELY NON-DIVIDING CELLS

Cortical neurons
population median 194 years
tail marker 557 years
Heart muscle cells
population median 208 years
tail marker 868 years
lost mature cells are not routinely replaced

REPLENISHING CELL POPULATIONS

Liver without progenitor support
organ-only median 37,664 years
Airway basal cells
organ-only median 4,359 years
replacement and replicative capacity delay failure

SIMULATION-WINDOW BOUNDARY

- With progenitor support, no modeled liver failed within 100,000 years: right-censored, not immortal.

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

תאים שכמעט אינם מתחלקים ורקמות המתחדשות מגיבים אחרת לאובדן תאים מדומה. זמני הכשל של האיבר בלבד נשמרים. בנפרד מהישרדות האוכלוסייה לאחר הוספת תמותת הרקע.

The Clean Paper CC BY 4.0

ארבע רקמות מדומות נותנות 156 שנים רק בהנחת אי-תלות

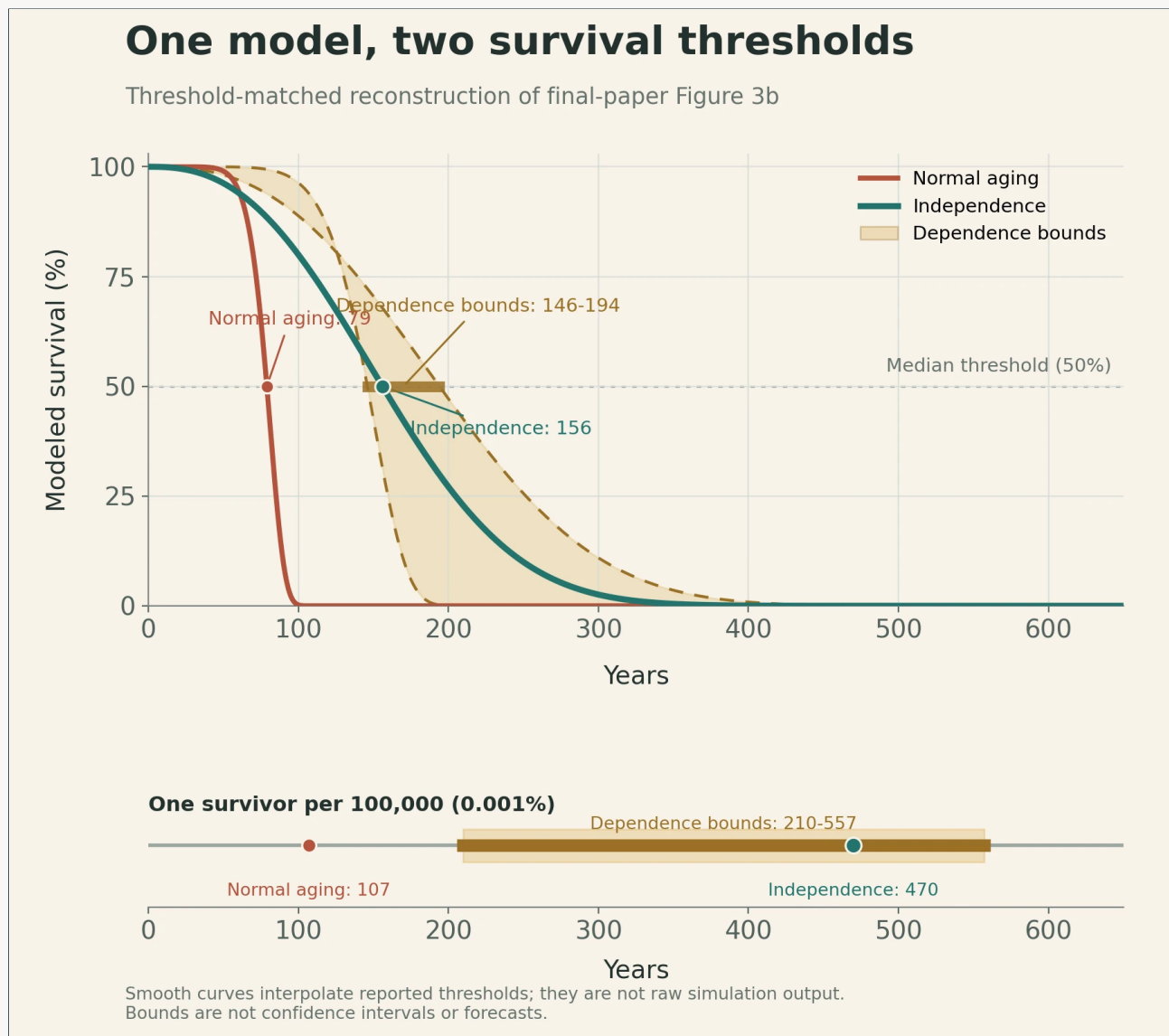
לאחר מכן שילבו המחברים נירונים, קרדיומיוציטים, הפטוציטים ותאי בסיס נשימתיים. הגוף יוצג כמערכת אמינות: אם רכיב נדרש כלשהו כשל, האורגניזם המדומה כשל. סיכון הרקע הקפוא של גיל 30 נשאר במקומו.

כדי לשלב את ארבעת מודלי הרקמות, המחברים התייחסו לגוף כמערכת טורית: האורגניזם המדומה שרד רק כל עוד כל רכיב רקמתי נדרש המשיך לעבוד. תחת אי-תלות הדדית, ידיעת זמן הכשל של רקמה אחת לא הייתה משנה את הסתברות הכשל של אחרת, ולכן היה אפשר להכפיל את ארבע הסתברויות ההישרדות. תחת ההנחה הזאת, חציון משך החיים המדומה היה 156 שנים. הסמן של אחד ל-100,000 היה 470 שנים.

אי-תלות נוחה מבחינה מתמטית, אבל איברים אינם מכונות עצמאיות. הם חולקים אספקת דם, דלקת, הורמונים, עצבים ועקה מערכתית. כשל באחד מהם יכול לשנות את התנאים באחר.

כדי להראות מה יכולה לעשות תלות לא ידועה, המחברים חישובו חסמי פרשה: גבולות חיצוניים מתמטיים לעקומת הישרדות משולבת כאשר עקומת ההישרדות של כל רכיב ידועה אך התלות ביניהם אינה ידועה. טווח החציון שהתקבל היה 146 עד 194 שנים. טווח האחד ל-100,000 היה 210 עד 557 שנים.

הטווחים האלה אינם רווחי סמך סביב תחזית. הערך העליון מתאים לזמני כשל מיושרים לחלוטין. כאשר יש יותר משני רכיבים, החסם התחתון של פרשה עשוי שלא להתאים כלל לדפוס משותף שניתן לממש. החסמים מראים עד כמה התשובה יכולה לזוז כאשר המודל מכיר את החלקים אך אינו יודע כיצד הכשלים שלהם נעים יחד.



העקומה הכחולה-ירקרקת היא תוצאת ארבע הרקמות תחת אי-תלות. המעטפת הענברית מחברת שחזורים המותאמים לספי חסמי התלות המתמטיים, ואילו העקומה בגוון חלודה מציגה את ייחוס ההזדקנות הרגילה של המאמר. מכיוון שנתוני העקומות הסופיים מן המקור אינם מפורסמים, הקווים החלקים מבצעים אינטרפולציה של נקודות החצייה המדווחות ב-50% וב-0.001%; הם אינם הרצה מחדש של הסימולציה. החסמים הם גבולות מתמטיים, לא רווחי סמך ולא תחזיות.

Original chart - The Clean Paper; thresholds from Efimov et al., npj Aging, (2026) Figure 3b CC BY 4.0

One reference case, two different uncertainties

Dependence and parameter sensitivity are not the same calculation.

INDEPENDENCE

four organ-failure times assumed mutually independent
median 156 years
tail marker 470 years

DEPENDENCE BOUNDS

same component curves; unknown joint failure pattern
median 146-194 years
tail marker 210-557 years

PARAMETER SENSITIVITY

300 sampled parameter sets; uncertain chance that one mutation kills a cell
some organ clocks can shift by one or two orders of magnitude

WHAT THESE RANGES ARE NOT

- Frechet bounds are mathematical outer limits, not confidence intervals
- none of the values is a forecast of reachable human lifespan

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

תוצאת אי-התלות היא מקרה ייחוס אחד. חסמי התלות הם גבולות חיצוניים מתמטיים, ו-300 קבוצות פרמטרים מדגמות אי-ודאות נוספת בשאלה באיזו תדירות מניחים שמוטציה הורגת תא.

The Clean Paper CC BY 4.0

מהו חסם תלות?

הם אם יודעים איננו אך נתון, בזמן לעבוד להמשיך ידועה הסתברות אחד לכל יש רכיבים שלארבעה נניח בלי המשולבת לתוצאה המותר ביותר הרחב המתמטי הטווח את נותנים פרשה חסמי יחד. להיכשל נוטים פסי לא חסר, ממידע הנובעת אי-הוודאות את שמכמתים מתמטיים גבולות אלה מסוים. תלות דפוס לבחור חוזרות. אנושיות תצפיות על המבוססים שגיאה

ההסתברות שמוטציה תהיה קטלנית היא מקור גדול לאי-ודאות

קלט אחד במודל קשה במיוחד: הסיכוי שמוטציה חדשה תהיה קטלנית לתא.

הנספח הריץ מחדש את הניתוח על פני 300 קבוצות פרמטרים. הן עבור מוטציות של אות בודדת והן עבור הוספות או מחיקות קצרות, ההסתברות המונחת שמוטציה אחת תהרוג תא קיבלה חסם תחתון משותף של 1.94×10^{-7} . החסמים העליונים הספציפיים לסוג התא היו 2.25×10^{-4} לנוירונים, 1.08×10^{-4} לקרדיומיציטים, 1.02×10^{-4} להפטוציטים, 1.60×10^{-4} לתאי אב בכבד ו- 1.77×10^{-4} לתאי בסיס בדרכי האוויר. הערכים נדגמו באופן בלתי תלוי בסולם לוגריתמי, ולכן יכלו להשתנות בסדרי גודל ולא רק באחוזים בודדים.

שינוי הקלטים הלא-ודאיים האלה הזיז את גילי הכשל של חלק מהרקמות בערך פי 10 עד 100. למרות זאת, כל

קבוצת פרמטרים שנבדקה שמרה על אותו סדר כללי: רקמות שאינן מתחלקות נעשו מוגבלות בידי מוטציות מוקדם יותר מרקמות המתחדשות. היציבות הזאת תומכת בהשוואה בין סוגי הרקמות, אך אינה אומרת איזו הערכת משך חיים מדויקת היא הנכונה.

ניתוח רגישות עונה על השאלה "האם המסקנה שורדת כאשר קלטים לא ודאיים משתנים?" הוא אינו מגלה איזה ערך קלט הוא האמיתי.

המודל מסיר ביולוגיה שבדרך כלל הייתה מגיעה קודם

התרחיש כולל רק ארבע אוכלוסיות תאים. הוא מתייחס למוטציות קטלניות כאירועים עצמאיים ברמת התא ומייצג כשל איבר באמצעות ספי אוכלוסייה שנבחרו. הוא משמיט תפקוד לקוי שאינו קטלני, שבו תא שורד אך עובד בצורה גרועה. הוא משמיט התרחבות של שיבוטים פגומים שדוחקים תאים בריאים. הוא מפשט אינטראקציות בין איברים.

גם הסרטן מונח בצד. המודל מניח ששינויים ממאירים מסולקים בידי המעקב החיסוני, ולכן הסרטן אינו עולה עם הגיל. משוברים מתקדמים דלקתיים, אנדוקריניים, וסקולריים ועצביים אינם קיימים בו.

יש גם בעיה נגד-עובדתית עמוקה יותר. שיעורי המוטציות הוערכו מרקמות אמיתיות בתוך גופים אמיתיים שמזדקנים. אך לאחר מכן המודל מציב את השיעורים האלה בגוף שבו עקה חמצונית ותהליכי הזדקנות מתקדמים אחרים הוסרו. אין אוכלוסייה שבה אפשר לאמת ישירות את צירוף ההנחות הזה.

הוספת דרכי כשל שהושמטו יכולה רק לגרום לגבול עליון מוצע להגיע מוקדם יותר. היא לא תקל על הגעה לגילים המדווחים.

למה המספרים הגדולים באמת משמשים

בקריאה קדימה נראה שהמאמר נע מ-1,759 שנים מטה ל-156. בקריאה לאחור מטרתו מתבהרת.

קו הבסיס של 1,759 שנים אבסורדי במכוון. הוא מגדיר עולם שבו הגיל כבר אינו מעלה את רוב הסיכונים. אובדן המונע בידי מוטציות במוח ובלב המדומים מושך אחר כך את העולם הזה חזרה לטווח שעדיין גבוה מן ההישרדות האנושית שנצפתה, אך נמוך בהרבה מקו הבסיס המלאכותי.

הפער הזה תומך ברעיון צר: הצטברות מוטציות סומטיות יכולה להישאר מגבלה משמעותית גם אם תהליכי הזדקנות מתקדמים רבים אחרים ייעלמו. הוא אינו מוכיח שמוטציות הן הסיבה היחידה להזדקנות. הוא אינו אומר שסילוק מוטציות יביא לגילים המדווחים. המחקר אינו ממדל התערבות וגם לא את הנזקים והפשרות של שינוי שיעורי המוטציות.

ערך התרגיל אינו הבטחה לחיים קיצוניים באורכם. זו דרך לשאול אילו כשלים נשארים אחרי שהברורים מאליהם הוסרו.

בקצרה

המחקר השתמש במודל דמוגרפי ובמודל אמינות של רקמות כדי לשאול כיצד אובדן תאים המונע בידי מוטציות עשוי להגביל את משך החיים בעולם נגד-עובדתי שבו כמעט כל תהליך הזדקנות מתקדם אחר הוסר. תמותת הרקע הוקפאה לנצח ברמה העכשווית של בני 30 בשווייץ. שולבו רק ארבע אוכלוסיות תאים מדומות, ולא הותרו השתלה או התערבות המפחיתה מוטציות. תחת הנחת אי-תלות, המודל נתן חציון משך חיים של 156 שנים וסמן הישרדות של אחד ל-100,000 לאחר 470 שנים. כאשר המחברים אפשרו כל קשר מתמטי אפשרי בין כשלי הרקמות, גבולות חיצוניים הרחיבו את הערכים ל-146–194 ול-210–557 שנים. נזירות ותאי שריר הלב הפכו לצווארי בקבוק מוקדמים יותר מאוכלוסיות הכבד ודרכי האוויר המדומות. אלה פלטים מותנים של סימולציה, לא גבולות אנושיים נצפים, תחזיות טיפול או ראייה לכך שאנשים יכולים לחיות עד הגילים האלה.

בדיקה מפוכחת

מה המאמר מראה: במודל מצומצם במכוון, אובדן שמקורו במוטציות בתאים שכמעט אינם מתחלקים נעשה צוואר בקבוק חשוב הרבה לפני שסיכון מוות נמוך וקפוא ברקע היה נעשה כזה. הפלטים המדויקים תלויים במודל האיברים, בהנחות התלות ובפרמטרים של קטלניות המוטציות.

מה מועיל אך מותנה: החציון המשולב הוא 156 שנים תחת אי-תלות הדדית. עם אותן עקומות רכיבים אך תלות לא ידועה, גבולות חיצוניים מתמטיים נותנים 146–194 שנים. הסמן של אחד ל-100,000 במודל הוא 470 שנים תחת אי-תלות ו-210–557 על פני החסמים.

מה הוא אינו מראה: שאנשים יכולים לחיות עד 194 או 557 שנים; שהגילים האלה הם גבולות ביולוגיים קשיחים; שמוטציות סומטיות הן הסיבה היחידה להזדקנות; שטיפול כלשהו יכול להסיר את שאר תהליכי ההזדקנות; או שהפחתת מוטציות תייצר את התוצאה המדומה.

המגבלות העיקריות: ארבע אוכלוסיות תאים מייצגות גוף שלם; תמותת הרקע קפואה לנצח ברמת גיל 30; סרטן ותהליכי הזדקנות מתקדמים אחרים מוסרים בהנחה; אינטראקציות בין איברים מפושטות; שיעורי המוטציות מגיעים מרקמות מזדקנות אמיתיות; כמה ספי כשל והסתברויות קטלניות הם בחירות של המודל; ואי אפשר לבדוק את ההנחה הנגד-עובדתית המרכזית באוכלוסייה אנושית מקבילה.

כמה ביטחון צריך להיות לקורא כללי? ביטחון גבוה שהמספרים המדווחים נובעים מן המודל ומבחירות הפרמטרים כפי שתוארו. ביטחון בינוני בהבדל האיכותי בין רקמות שאינן מתחלקות לרקמות מתחדשות במסגרת ההנחות האלה. ביטחון נמוך מאוד בכך שגיל כלשהו בכותרת מנבא משך חיים אנושי שניתן להגיע אליו.

מקורות

in article (2026) Aging npj lifespan, human on bound upper entropic an impose mutations Somatic al., et Efimov press

<https://doi.org/10.1038/s41514-026-00421-6>

code analysis and model Lab, Aging Computational

<https://github.com/ComputationalAgingLab/somatic-mutations-simulation>