The Clean Paper

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

Model demək olar bütün proqressiv qocalma proseslərini aradan qaldırdı. Düşüncə təcrübəsini yenə somatik mutasiyalar bitirdi

Model insanların 194 il yaşaya biləcəyini demir. O, fon ölüm riskini 30 yaş səviyyəsində dondurur, demək olar bütün başqa proqressiv qocalma mexanizmlərini çıxarır və modelləşdirilmiş dörd toxumada mutasiyanın yaratdığı hüceyrə itkisinin nə vaxt çatışmazlığa səbəb olacağını soruşur. Böyük rəqəmlər şərti model nəticələridir, çata biləcəyimiz yaşlar və ya müalicə proqnozları deyil.

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

Model demək olar bütün proqressiv qocalma proseslərini aradan qaldırdı. Düşüncə təcrübəsini yenə somatik mutasiyalar bitirdi

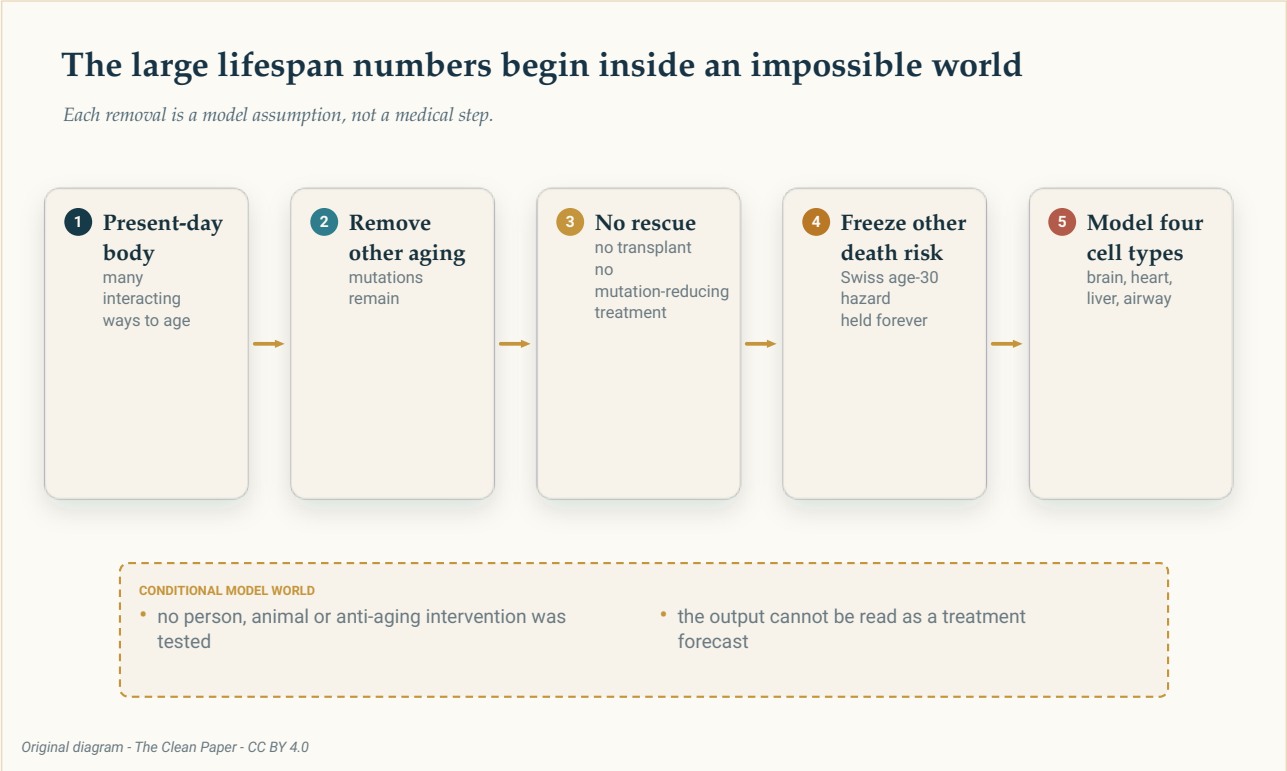
Təsəvvür edin ki, insan bədənində tanış qocalma proseslərinin demək olar hamısı söndürülüb. Qan damarları tədricən sıradan çıxmır. Zülalların keyfiyyəti davamlı pisləşmir. İltihab, xərçəng və yaşla bağlı digər çatışmazlıqlar yaş artdıqca yüksəlmir. Heç bir orqan köçürülmür və heç bir müalicə hüceyrələrin içində DNT dəyişikliklərinin yığılmasını yavaşlatmır.

Növbəti nə sıradan çıxardı?

Yeni hesablama modelləşdirməsi tədqiqatı riyazi populyasiya-sağqalma əyrilərini dörd toxumada mutasiyanın yaratdığı hüceyrə itkisini simulyasiya edən kompüter modelləri ilə birləşdirir. O, bir şərti cavab verir: zərərli **somatik mutasiyalardan** sonra hüceyrələrin tədricən itirilməsi, xüsusilə beyində və ürəkdə, sonda məhdudlaşdırıcı amilə çevrilə bilər. Somatik mutasiya insanın həyatı ərzində bədənin bir hüceyrəsində yaranan DNT dəyişikliyidir. O, yumurta və ya spermatozoid vasitəsilə irsən keçmir və belə dəyişikliklərin əksəriyyəti nə hüceyrəni öldürür, nə də xəstəlik yaradır.

Tədqiqatın başlığa ən asan çıxarılan nəticəsi dörd toxumadakı çatışmazlıqların bir-birindən necə asılı olmasına icazə verildiyindən asılı olaraq **146–194 il** arasında modelləşdirilmiş median ömürdür. Amma bu, insanların bu gün nə qədər yaşaya biləcəyinə dair qiymətləndirmə deyil. Müalicənin proqnozlaşdırılan nəticəsi də deyil. Heç bir insan, heyvan və ya qocalma əleyhinə müdaxilə sınaqdan keçirilməyib.

Bu rəqəm qəsdən qeyri-mümkün qurulmuş dünyaya aiddir. Nəticə həmin dünyanı anlamaqdır.



Model mutasiyanın yaratdığı hüceyrə itkisinin nə edəcəyini soruşmazdan əvvəl demək olar bütün proqressiv qocalma proseslərini çıxarır. Bu, şərti model dünyasıdır, müalicə planı deyil.

The Clean Paper CC BY 4.0

Əvvəlcə demək olar qocalmayan bir populyasiya qurun

Müəlliflər İsveçrə ölüm məlumatları ilə başlayıblar. İllik ölüm riskini təxminən 30 yaşda ölçülən səviyyədə dondurub həmin aşağı riski sonsuza qədər sabit saxlayıblar. Real həyatda ölüm riski yaşla kəskin artır. Bu baza modelində isə artmır.

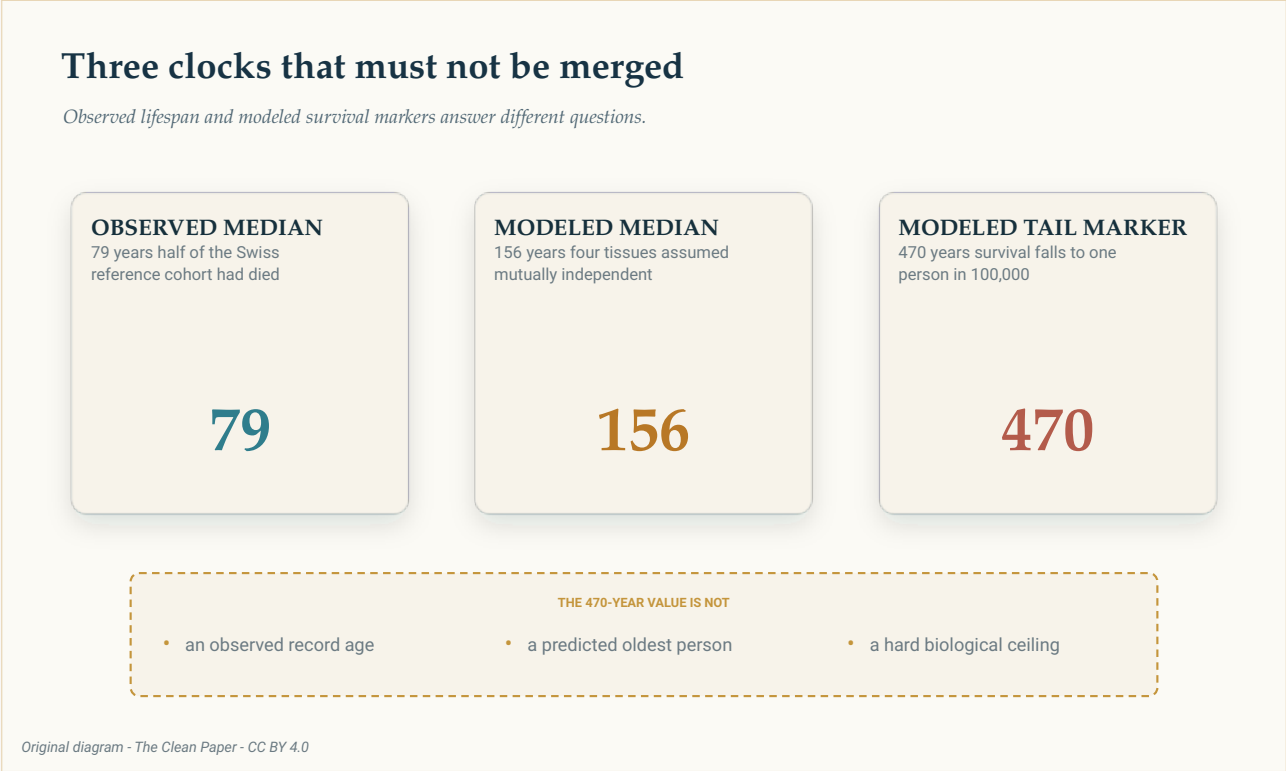
Bu sadələşdirilmiş populyasiya belə **fon ölümünə** — modelləşdirilən mutasiya prosesindən kənar bütün ölüm səbəblərinə — insan itirir. Amma risk heç vaxt artmadığı üçün riyaziyyat fövqəladə zamanlara qədər uzanır. Modelləşdirilmiş median qalan ömür **1.759 il** olur. Başlanğıc populyasiyasında hər 100.000 nəfərə yalnız bir sağ qalanın düşdüyü nöqtə **29.221 il**də gəlir.

Bu rəqəmlərin heç biri bioloji iddia deyil. Onlar aşağı erkən-yetkinlik illik riskinin sonsuza qədər ekstrapolyasiya edilməsinin nəticəsini göstərir.

Məqalə bir-birinə qarışdırılmamalı bir neçə “saatdan” istifadə edir:

- İsveçrə istinad populyasiyasında **müşahidə olunmuş median** 79 il idi.
- Məqalənin istifadə etdiyi müşahidə olunmuş insan uzunömürlülük rekordu 122 il idi.
- **Modelləşdirilmiş median** simulyasiya olunmuş populyasiyanın yarısının öldüyü vaxtdır.

- Məqalənin modelləşdirilmiş **maksimumu** mümkün ən yaşlı insan deyil. Bu, sağqalmanın 0,001%-ə, yəni başlanğıcdakı hər 100.000 nəfərə bir sağ qalan səviyyəsinə düşdüyü vaxtdır.



Müşahidə olunmuş ömür, modelləşdirilmiş median və hər 100.000 nəfərə bir modelləşdirilmiş sağqalma göstəricisi fərqli suallara cavab verir. 470 illik göstərici proqnozlaşdırılmış rekord yaş və ya sərt bioloji tavan deyil.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **Niyə hər 100.000 nəfərə bir sağ qalana "maksimum" deyilir?**
>
> Hamar sağqalma əyrisi olan simulyasiya heç vaxt tam sıfıra çatmaya bilər. Buna görə müəlliflər əməli son nöqtə kimi çox kiçik sağ qalan payı — 0,001% — seçiblər. Bu, fərqli model işə salınmalarını ardıcıl müqayisə etməyə imkan verir. Biologiyada həmin yaşda divar olduğu demək deyil və mümkün ən yaşlı fərdi müəyyən etmir.

Özünü asan əvəz edə bilməyən hüceyrələr erkən darboğaza çevrilir

Növbəti model mutasiyanın yaratdığı hüceyrə itkisini əlavə edir. Mutasiya yalnız o zaman ölümcül sayılır ki, hüceyrəni işləməz hala salmaq üçün kifayət qədər vacib genetik materialı zədələsin. Bunun başvermə ehtimalı qeyri-müəyyəndir və hər hüceyrə üçün ölçülməkdənsə modelləşdirilir.

Müəlliflər əvvəlcə iki **post-mitotik hüceyrə** populyasiyasına baxıblar: bölünmə yolu ilə rutin şəkildə əvəz olunmayan yetkin hüceyrələrə. Nümunələr beyin qabığının neyronları və ürəyin yığılmasını təmin edən əzələ hüceyrələri — kardiomiositlər idi.

Dondurulmuş fon riskinə neyron itkisi əlavə ediləndə modelləşdirilmiş populyasiya medianı **194 il**, hər 100.000 nəfərə bir göstərici isə **557 il** olub. Kardiomiosit itkisi ilə bu dəyərlər **208 il** və **868 il** idi. Fon ölüm riski əlavə olunmazdan əvvəl yalnız orqan üçün modelləşdirilmiş median çatışmazlıq vaxtları təxminən 198 və 212 il idi.

Bu nəticələr real beyin və ya ürəyin içində geri sayım saatı olduğunu göstərmir. Onlar deyir ki, bu model daxilində demək olar bütün digər proqressiv problemlər çıxarıldıqda rutin əvəzlənməsi zəif olan hüceyrə populyasiyalarının itkisi sabit fon riskindən xeyli əvvəl əhəmiyyət qazanır.

Hüceyrələrin əvəz olunması hesablamanı dəyişir

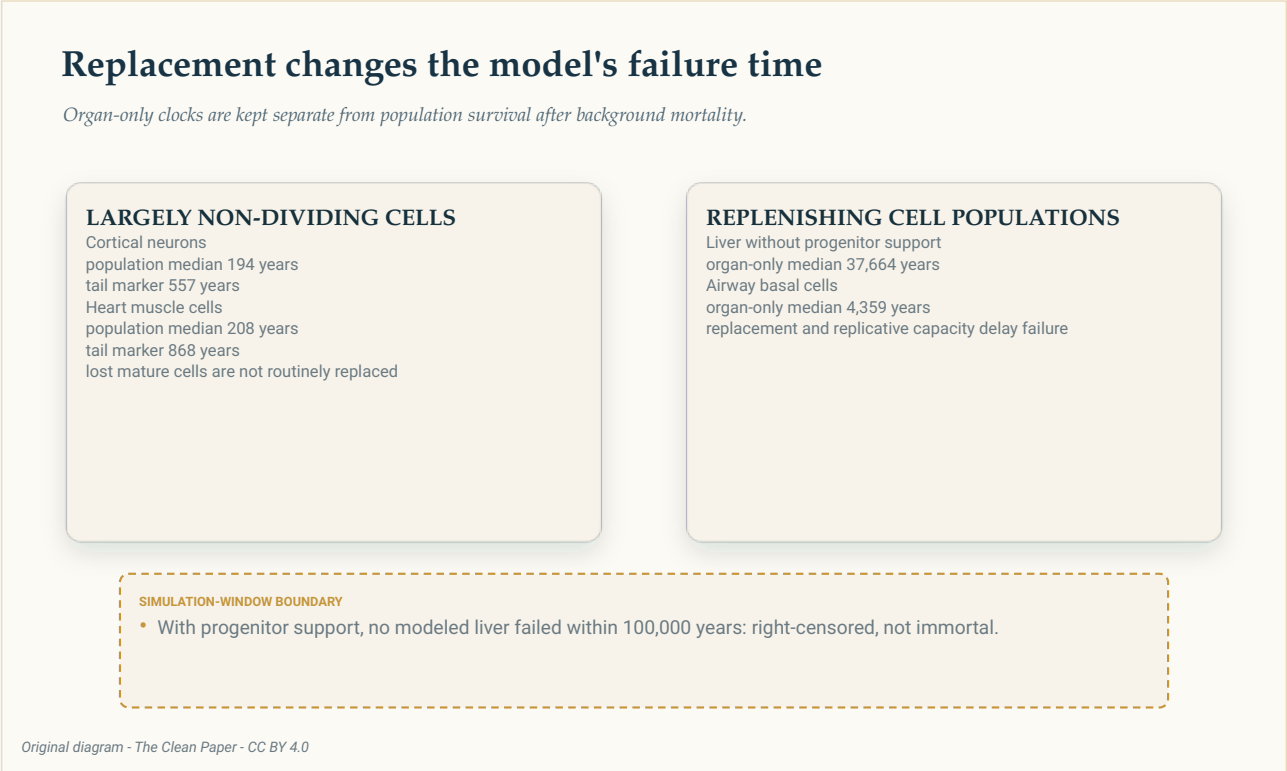
Bölünən toxumalar fərqli davranır, çünki itirilən hüceyrələr yenilənə bilər.

Progenitor populyasiyanın dəstəyi olmayan qaraciyər hüceyrələri üçün modelləşdirilmiş median orqan çatışmazlığı vaxtı **37.664 il** idi. Amma dondurulmuş fon riski əlavə ediləndə populyasiya medianı yenidən **1.755 ilə**, qocalmayan baza modelinə yaxın səviyyəyə düşdü. Mutasiyanın yaratdığı qaraciyər çatışmazlığı o qədər gec baş verirdi ki, əvvəlcə fon ölümləri üstün gəlirdi.

Model qaraciyərə hüceyrələri yeniləyə bilən progenitor populyasiya verdikdə **100.000 illik pəncərə** ərzində heç bir simulyasiya olunmuş qaraciyər çatışmazlıq həddinə çatmadı. Bu, ölümsüz qaraciyər deyil. Bu, sağdan senzurlanmış nəticədir: müşahidə modelləşdirilmiş çatışmazlıq baş verməzdən əvvəl bitib.

Tənəffüs yollarının örtüyünü yeniləməyə kömək edən respirator bazal hüceyrələr üçün modelləşdirilmiş orqan çatışmazlığı medianı **4.359 il**, yalnız orqan üçün hər 100.000 nəfərə bir göstərici isə **7.617 il** olub. Fon ölüm riski əlavə edildikdən sonra median təxminən 1.755 il, quyruq göstəricisi isə **7.132 il** olub.

Bu minlərlə il ağciyər və ya qaraciyər haqqında proqnoz deyil. Real toxumalar iltihab, fibroz, damar zədəsi, xərçəng, infeksiya və başqa orqanlarla qarşılıqlı təsirlər yaşayır; bu soyundurulmuş model bunları ehtiva etmir.



Əsasən bölünməyən hüceyrələr və özünü yeniləyən toxumalar modelləşdirilmiş hüceyrə itkisinə fərqli cavab verir. Yalnız orqan üçün çatışmazlıq vaxtları fon ölüm riski əlavə edildikdən sonrakı populyasiya sağqalmasından ayrı saxlanılır.

The Clean Paper CC BY 4.0

Dörd modelləşdirilmiş toxuma yalnız müstəqillik fərziyyəsində 156 il verir

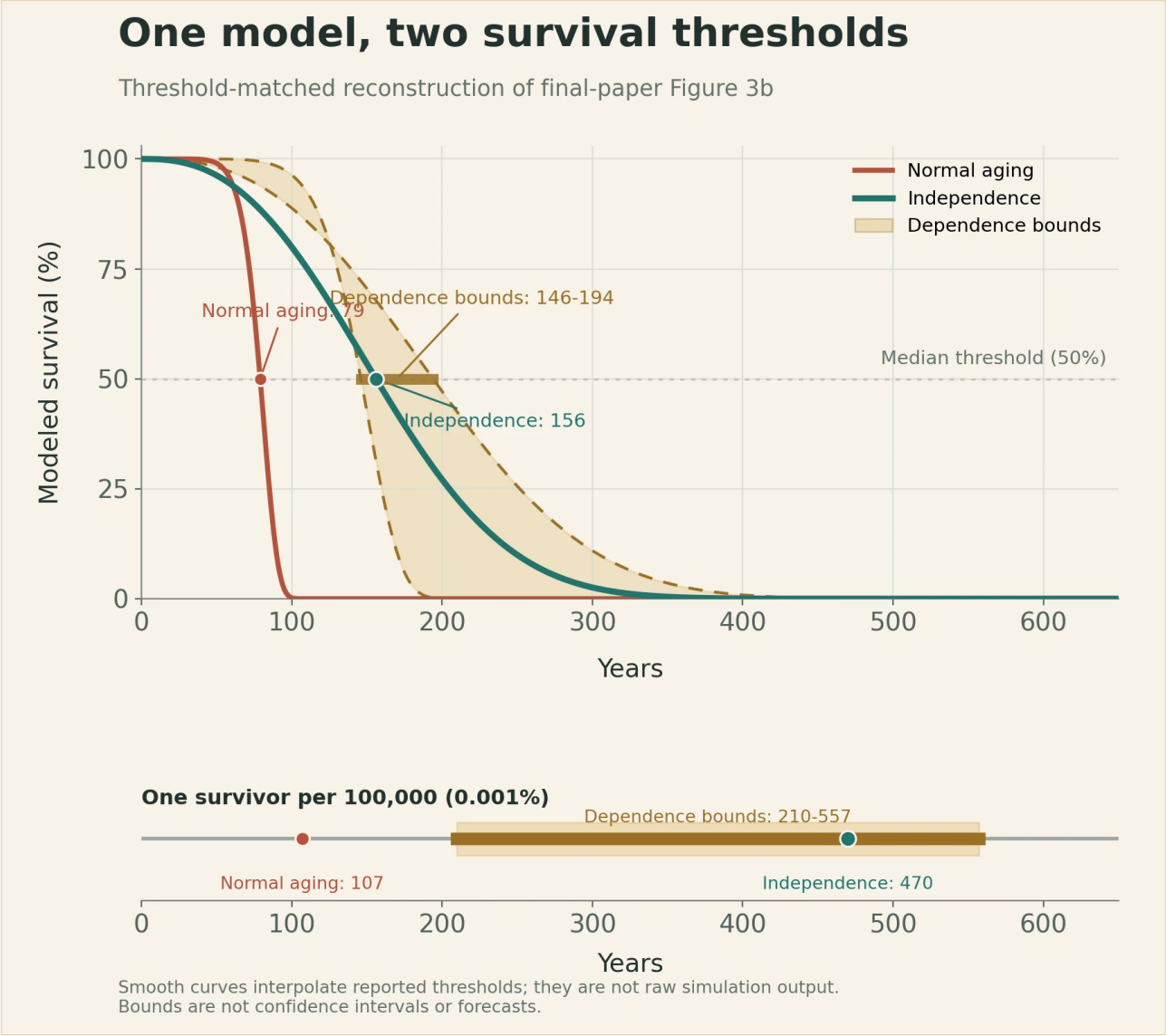
Sonra müəlliflər neyronları, kardiomiositləri, hepatositləri və respirator bazal hüceyrələri birləşdiriblər. Bədən **etibarlılıq sistemi** kimi təqdim olunub: tələb olunan hər hansı komponent sıradan çıxırsa, modelləşdirilmiş orqanizm də sıradan çıxır. Dondurulmuş 30 yaş fon riski yerində qalır.

Dörd toxuma modelini birləşdirmək üçün müəlliflər bədəni ardıcıl sistem kimi götürüblər: modelləşdirilmiş orqanizm yalnız bütün tələb olunan toxuma komponentləri işlədiyi müddətdə sağ qalırdı. **Qarşılıqlı müstəqillik** fərziyyəsində bir toxumanın nə vaxt sıradan çıxdığını bilmək digərinin sıradan çıxma ehtimalını dəyişmir, buna görə dörd sağqalma ehtimalını bir-birinə vurmaq mümkündür. Bu fərziyyə ilə modelləşdirilmiş median ömür **156 il** oldu. Hər 100.000 nəfərə bir göstərici isə **470 il** idi.

Müstəqillik riyazi baxımdan rahatdır, amma orqanlar müstəqil maşınlar deyil. Onlar qan təchizatını, iltihabı, hormonları, sinirləri və sistemik stressi bölüşür. Birindəki çatışmazlıq digərindəki şəraiti dəyişə bilər.

Naməlum asılılığın nə edə biləcəyini göstərmək üçün müəlliflər **Frechet sərhədlərini** hesablayıblar: hər komponent üçün sağqalma əyrisi məlum, amma onların qarşılıqlı asılılığı məlum olmayanda birləşdirilmiş sağqalma əyrisinin riyazi xarici sərhədləri. Nəticədə median aralıq **146–194 il** olub. Hər 100.000 nəfərə bir aralıq isə **210–557 il** idi.

Bu aralıqlar proqnoz ətrafındakı etimad intervalları deyil. Yuxarı dəyər çatışmazlıq vaxtlarının mükəmməl uyğunlaşmasına uyğundur. İkidən çox komponent olduqda aşağı Frechet sərhədi ümumiyyətlə mümkün birgə nümunəyə uyğun gəlməyə də bilər. Bu sərhədlər model hissələri bildiyi, amma onların çatışmazlıqlarının birlikdə necə yayıldığını bilmədiyi zaman cavabın nə qədər dəyişə biləcəyini göstərir.



Firuzəyi əyri müstəqillik fərziyyəsində dörd toxumanın nəticəsidir. Kəhrəba zərf riyazi asılılıq sərhədlərinin hədlərə uyğunlaşdırılmış rekonstruksiyalarını birləşdirir, pas rəngli əyri isə məqalənin normal qocalma istinadını göstərir. Son mənbə əyri məlumatları dərc edilmədiyinə görə hamar xətlər bildirilən 50% və 0,001% keçidlərini interpolasiya edir; onlar simulyasiyanın yenidən işə salınması deyil. Sərhədlər riyazi hədlərdir, etimad intervalları və ya proqnozlar deyil.

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

Müstəqillik nəticəsi istinad hallarından yalnız biridir. Asılılıq sərhədləri riyazi xarici hədlərdir, 300 parametr dəsti isə mutasiyanın hüceyrəni öldürmə ehtimalı barədə əlavə qeyri-müəyyənliyi göstərir.

The Clean Paper CC BY 4.0

Asılılıq sərhədi nədir?

Təsəvvür edin ki, dörd komponentin hər birinin müəyyən anda işləməyə davam etmə ehtimalını bilirik, amma onların birlikdə sıradan çıxmağa meyilli olub-olmadığını bilmirik. Frechet sərhədləri konkret asılılıq nümunəsi seçmədən birləşdirilmiş nəticə üçün riyazi olaraq mümkün ən geniş aralığı verir. Bunlar təkrar insan müşahidələrindən alınmış xəta çubuqları yox, çatışmayan məlumat ətrafında qoruyucu sərhədlərdir.

Ölümcül mutasiya ehtimalı böyük qeyri-müəyyənlikdir

Modelin bir girişi xüsusilə çətindir: yeni mutasiyanın hüceyrə üçün ölümcül olma ehtimalı.

Əlavə material təhlili **300 parametr dəsti** üzrə yenidən işlədib. Həm tək hərf mutasiyaları, həm də qısa əlavə və ya silinmələr üçün bir mutasiyanın hüceyrəni öldürməsi ehtimalının ümumi aşağı həddi **1,94 x 10^-7** idi. Hüceyrəyə görə yuxarı hədlər neyronlar üçün **2,25 x 10^-4**, kardiomiositlər üçün **1,08 x 10^-4**, hepatositlər üçün **1,02 x 10^-4**, qaraciyər progenitor hüceyrələri üçün **1,60 x 10^-4** və hava yolu bazal hüceyrələri üçün **1,77 x 10^-4** idi. Dəyərlər loqarifmik miqyasda müstəqil seçilirdi, ona görə onlar kiçik faizlə yox, bir neçə böyüklük

mərtəbəsi ilə fərqlənə bilərdi.

Bu qeyri-müəyyən girişləri dəyişmək bəzi toxuma çatışmazlığı yaşlarını təxminən 10–100 dəfə dəyişdirdi. Buna baxmayaraq sınaqdan keçirilən hər parametr dəsti eyni ümumi ardıcıllığı saxladı: bölünməyən toxumalar mutasiya ilə məhdudlaşmaya özünü yeniləyən toxumalardan daha tez çatırdı. Bu sabit ardıcıllıq toxuma növləri arasındakı müqayisəni dəstəkləyir, amma hansı dəqiq ömür qiymətləndirməsinin doğru olduğunu demir.

Həssaslıq təhlili "qeyri-müəyyən girişlər dəyişəndə nəticə qalırmı?" sualına cavab verir. Hansı giriş dəyərinin həqiqi olduğunu aşkar etmir.

Model adətən daha əvvəl gələcək biologiyanı çıxarır

Ssenari yalnız dörd hüceyrə populyasiyasını ehtiva edir. Ölümcül mutasiyaları müstəqil hüceyrə səviyyəli hadisələr kimi götürür və orqan çatışmazlığını seçilmiş populyasiya hədləri ilə təqdim edir. Hüceyrənin sağ qalıb zəif işlədiyi subletal disfunksiyanı nəzərə almır. Sağlam hüceyrələri sıxışdıran zədələnmiş klonların genişlənməsini nəzərə almır. Orqanlar arasındakı qarşılıqlı təsirləri sadələşdirir.

Xərçəng də kənara qoyulur. Model bədxassəli transformasiyaların immun nəzarəti ilə təmizləndiyini fərz edir, buna görə xərçəng yaşla artmır. Proqressiv iltihabi, endokrin, damar və sinir əks-əlaqələri yoxdur.

Daha dərin kontrfaktual problem də var. Mutasiya sürətləri real qocalan bədənlərdəki real toxumalardan qiymətləndirilib. Amma model sonra həmin sürətləri oksidləşdirici stressin və başqa proqressiv qocalma proseslərinin çıxarıldığı bədənə yerləşdirir. Bu birləşdirilmiş fərziyyənin birbaşa yoxlana biləcəyi heç bir populyasiya yoxdur.

Nəzərə alınmayan əlavə sıradan çıxma yollarını modelə əlavə etmək təklif olunan yuxarı həddi yalnız daha erkən gətirə bilər. Onlar bildirilən yaşlara çatmağı asanlaşdırmazdı.

Böyük rəqəmlər əslində nə üçündür?

Məqaləni qabağa doğru oxuyanda sanki 1.759 ildən 156 ilə doğru gedir. Geriyə baxanda məqsədi daha aydın olur.

1.759 illik baza rəqəmi qəsdən absurd qurulub. O, yaşın artıq risklərin çoxunu artırmadığı dünya yaradır. Modelləşdirilmiş beyin və ürəkdə mutasiya ilə bağlı hüceyrə itkisi sonra bu dünyanı müşahidə olunmuş insan sağqalmasından hələ də yuxarı, amma süni bazadan xeyli aşağı aralığa çəkir.

Bu fərq dar bir fikri dəstəkləyir: bir çox başqa proqressiv qocalma prosesi yox olsa belə, somatik mutasiyaların yığılması yenə əhəmiyyətli məhdudiyyət ola bilər. Bu, mutasiyaların

qocalmanın yeganə səbəbi olduğunu müəyyən etmir. Mutasiyaları aradan qaldırmağın bildirilən yaşları verəcəyini də demir. Tədqiqat nə müdaxiləni, nə də mutasiya sürətini dəyişməyin zərərlərini və kompromislərini modelləşdirir.

Təcrübənin dəyəri ekstremal ömür vədi deyil. Aydın görünən problemlər çıxarılandan sonra hansı çatışmazlıqların qaldığını soruşmaq üsuludur.

Təmiz xülasə

Bu tədqiqat demoqrafik və toxuma-etibarlılığı modelindən istifadə edərək demək olar bütün başqa proqressiv qocalma proseslərinin aradan qaldırıldığı kontrfaktual dünyada mutasiyanın yaratdığı hüceyrə itkisinin ömrü necə məhdudlaşdıra biləcəyini soruşub. Fon ölüm riski həmişəlik müasir İsveçrədə 30 yaş səviyyəsində dondurulub. Yalnız dörd modelləşdirilmiş hüceyrə populyasiyası birləşdirilib və nə transplantasiyaya, nə də mutasiyanı azaldan müdaxiləyə icazə verilib. Müstəqillik fərziyyəsində model 156 illik median ömür və hər 100.000 nəfərə bir sağqalma göstəricisi kimi 470 il verib. Müəlliflər toxuma çatışmazlıqları arasında riyazi olaraq mümkün istənilən əlaqəyə icazə verəndə xarici sərhədlər bu dəyərləri 146–194 və 210–557 ilə genişləndirib. Neyronlar və ürək əzələsi hüceyrələri modelləşdirilmiş qaraciyər və hava yolu populyasiyalarından daha erkən darboğaza çevrilib. Bunlar şərti simulyasiya nəticələridir; müşahidə olunmuş insan hədləri, müalicə proqnozları və ya insanların həmin yaşlara çata biləcəyinin sübutu deyil.

No-BS yoxlaması

Məqalə nə göstərir: Qəsdən sadələşdirilmiş modeldə əsasən bölünməyən hüceyrələrdə mutasiyanın yaratdığı itki dondurulmuş aşağı fon ölüm riskindən xeyli əvvəl əhəmiyyətli darboğaza çevrilir. Dəqiq nəticələr orqan modelindən, asılılıq fərziyyələrindən və ölümcül mutasiya parametrlərindən asılıdır.

Faydalı, amma şərti hissə: Qarşılıqlı müstəqillikdə inteqrasiya olunmuş median 156 ildir. Eyni komponent əyriləri, amma naməlum asılılıqla riyazi xarici sərhədlər 146–194 il verir. Modelin hər 100.000 nəfərə bir göstəricisi müstəqillikdə 470 il, sərhədlər üzrə isə 210–557 ildir.

Nəyi göstərmir: İnsanların 194 və ya 557 il yaşaya biləcəyini; bu yaşların sərt bioloji hədlər olduğunu; somatik mutasiyaların qocalmanın yeganə səbəbi olduğunu; hər hansı müalicənin başqa qocalma proseslərini aradan qaldıra biləcəyini; yaxud mutasiyaların azaldılmasının modelləşdirilmiş nəticəni verəcəyini.

Əsas məhdudiyyətlər: Bütün bədəni yalnız dörd hüceyrə populyasiyası təmsil edir; fon ölüm riski həmişəlik 30 yaş səviyyəsində dondurulur; xərçəng və digər proqressiv qocalma mexanizmləri fərziyyə ilə çıxarılır; orqan qarşılıqlı təsirləri sadələşdirilir; mutasiya sürətləri real qocalan toxumalardan gəlir; bir neçə çatışmazlıq həddi və ölümcül ehtimal model seçimidir;

əsas kontrfaktual isə ekvivalent insan populyasiyasında sınaqdan keçirilə bilməz.

Ümumi oxucu nə qədər əmin olmalıdır? Bildirilən rəqəmlərin qoyulmuş model və parametr seçimlərindən doğduğuna yüksək inam. Həmin fərziyyələr daxilində bölünməyən və özünü yeniləyən toxumalar arasındakı keyfiyyət fərqinə orta inam. Başlıqdakı hər hansı yaşın real çata biləcəyimiz insan ömrünü proqnozlaşdırdığına isə çox aşağı inam.

Mənbələr

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

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