The Clean Paper

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

Model menyingkirkan hampir semua proses penuaan progresif. Mutasi somatik masih menamatkan eksperimen pemikiran itu

Model ini tidak mengatakan manusia boleh hidup hingga 194 tahun. Ia membekukan mortaliti latar pada tahap umur 30 tahun, mengecualikan hampir semua mekanisme penuaan progresif lain, kemudian bertanya bila kehilangan sel akibat mutasi dalam empat tisu model akan menyebabkan kegagalan. Angka-angka besar yang terhasil ialah keluaran bersyarat model, bukan umur yang boleh dicapai atau ramalan terapi.

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

Satu model menghapuskan hampir semua proses penuaan progresif. Namun mutasi somatik masih mengehadkan eksperimen pemikiran itu

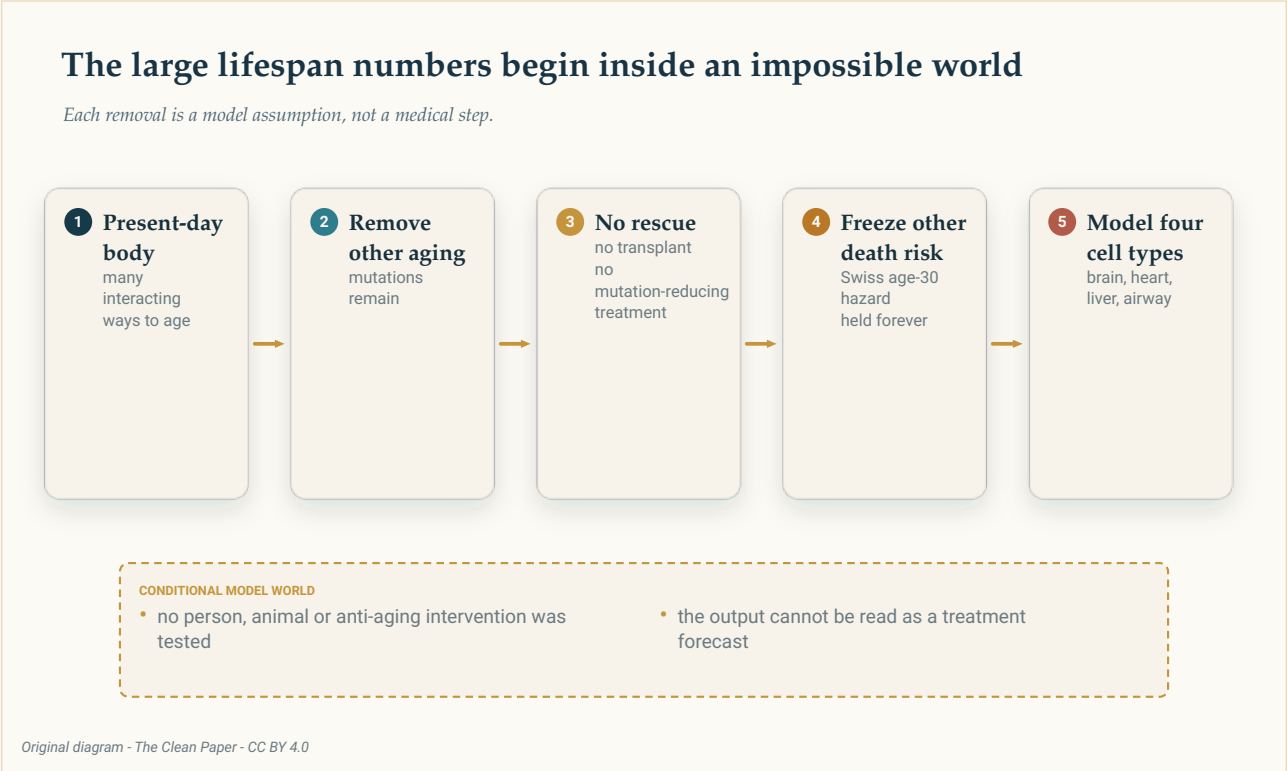
Bayangkan tubuh manusia yang hampir semua proses penuaan lazimnya telah dihentikan. Salur darah tidak semakin merosot. Kualiti protein tidak merosot sedikit demi sedikit. Keradangan, kanser dan kegagalan lain yang berkaitan dengan usia tidak meningkat apabila usia bertambah. Tiada organ dipindahkan, dan tiada rawatan yang memperlahankan pengumpulan perubahan DNA di dalam sel.

Apa yang akan gagal seterusnya?

Satu kajian pemodelan komputer baharu menggabungkan lengkung matematik kelangsungan hidup populasi dengan simulasi kehilangan sel akibat mutasi dalam empat jenis tisu. Kajian itu memberikan jawapan bersyarat: kehilangan sel secara beransur-ansur akibat **mutasi somatik** yang merosakkan akhirnya boleh menjadi kekangan, terutama di otak dan jantung. Mutasi somatik ialah perubahan DNA yang diperoleh oleh sesuatu sel badan sepanjang hayat. Ia tidak diwarisi melalui ovum atau sperma, dan kebanyakan perubahan seperti ini tidak membunuh sel atau menyebabkan penyakit.

Angka yang paling menonjol daripada kajian ini ialah median jangka hayat dalam model antara **146 hingga 194 tahun**, bergantung pada cara kegagalan empat tisu itu saling berkait. Namun angka itu bukan anggaran jangka hayat manusia hari ini, dan bukan ramalan hasil mana-mana rawatan. Tiada manusia, haiwan atau intervensi anti-penuaan diuji.

Angka itu terhasil daripada dunia andaian yang sengaja dibuat tidak realistik. Nilai sebenar kajian ini ialah memahami apa yang berlaku dalam dunia andaian tersebut.



Model menghapuskan hampir semua proses penuaan progresif sebelum bertanya apa yang akan dilakukan kehilangan sel akibat mutasi. Ini adalah dunia model bersyarat, bukan laluan terapi.

The Clean Paper CC BY 4.0

Pertama, bina populasi yang hampir tidak menua

Penulis bermula dengan data kematian dari Switzerland. Mereka menetapkan risiko kematian tahunan pada paras yang diukur sekitar usia 30 tahun, kemudian mengekalkan risiko rendah itu sepanjang simulasi. Dalam kehidupan sebenar, risiko kematian meningkat dengan mendadak apabila usia bertambah. Dalam senario asas ini, ia tidak meningkat.

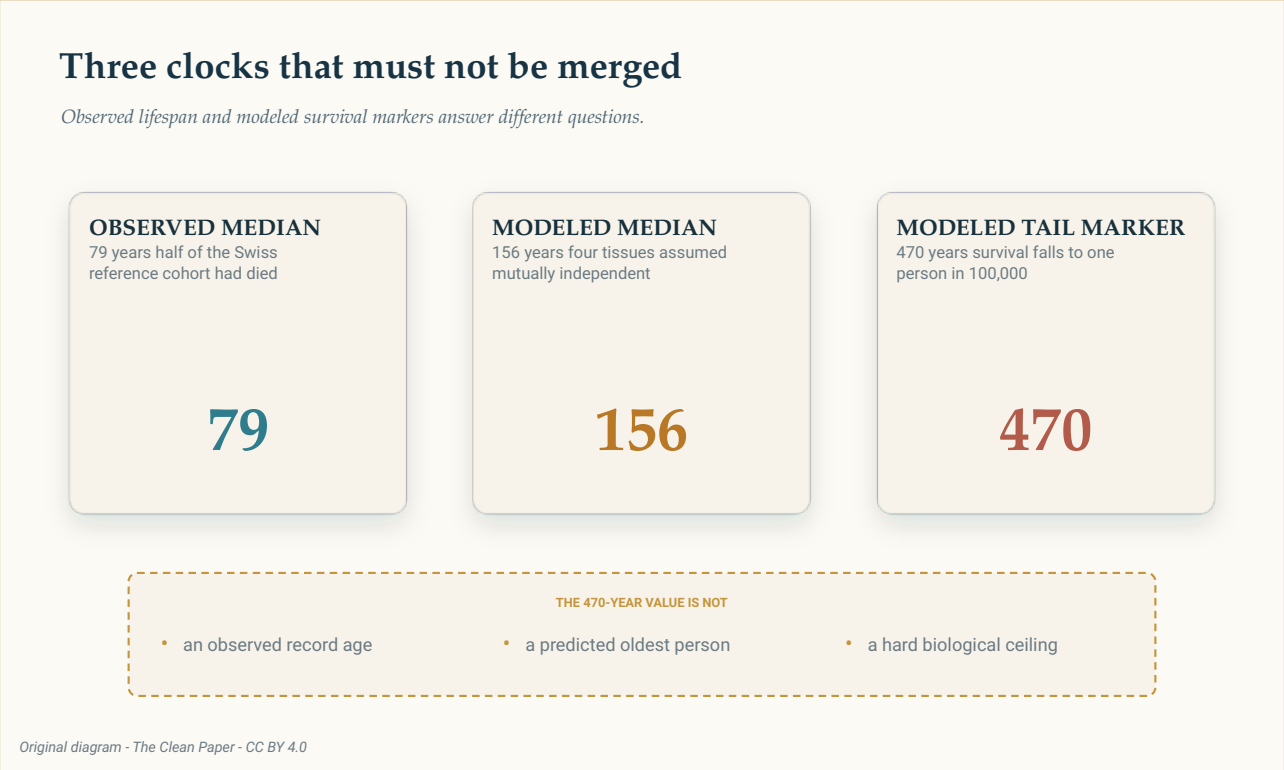
Walaupun sangat dipermudahkan, populasi ini masih kehilangan orang akibat **kematian latar belakang**: semua punca kematian selain proses mutasi yang sedang dimodelkan. Oleh sebab risiko itu tidak pernah meningkat, hasil pengiraan memanjang ke skala masa yang luar biasa. Median baki jangka hayat dalam model ialah **1.759 tahun**. Titik apabila hanya seorang masih hidup bagi setiap 100.000 orang dalam populasi awal dicapai pada **29.221 tahun**.

Tidak satu pun angka itu merupakan dakwaan biologi. Angka-angka tersebut menunjukkan apa yang berlaku ketika risiko tahunan rendah pada awal dewasa diekstrapolasikan tanpa had.

Makalah menggunakan beberapa ukuran masa yang tidak boleh dicampuradukkan:

- **Median yang diperhatikan** dalam populasi rujukan Switzerland ialah 79 tahun.
- Rekod jangka hayat manusia sebenar yang digunakan dalam makalah ialah 122 tahun.

- **Median model** ialah masa apabila separuh daripada populasi simulasi telah meninggal dunia.
- **Maksimum model** dalam makalah bukanlah umur manusia tertua yang mungkin. Ia ialah masa apabila kadar kelangsungan hidup turun kepada 0,001%, bersamaan seorang yang masih hidup bagi setiap 100.000 orang pada permulaan simulasi.



Umur diperhatikan, median hasil model, dan penanda kelangsungan hidup satu-dalam-100.000 menjawab persoalan yang berbeza. Penanda 470 tahun bukan umur rekod yang diramalkan atau had biologi yang keras.

The Clean Paper CC BY 4.0

Mengapa satu penyintas dalam 100.000 disebut “maksimum”?

Simulasi dengan lengkung kelangsungan hidup yang lancar mungkin tidak pernah benar-benar mencapai sifar. Oleh itu, para penulis memilih pecahan populasi yang masih hidup yang sangat kecil, 0,001%, sebagai titik akhir operasi. Ini membolehkan perbandingan yang konsisten antara pelbagai larian model. Bukan bermakna biologi mempunyai dinding pada umur tersebut, dan bukan pula bermakna titik itu mengenal pasti individu tertua yang mungkin.

Sel yang tidak mudah menggantikan dirinya menjadi kekangan awal

Model seterusnya menambahkan kehilangan sel akibat mutasi. Mutasi dikira maut hanya ketika merosakkan cukup banyak bahan genetik penting sehingga sel menjadi tidak berfungsi. Kebarangkalian perkara itu berlaku tidak diketahui dengan pasti dan dimodelkan, bukannya diukur pada setiap sel.

Penulis mula-mula mempertimbangkan dua populasi **sel pascamitosis**: sel matang yang biasanya tidak digantikan melalui pembahagian. Contohnya adalah neuron kortikal dan kardiomiosit, sel otot yang membuat jantung berkontraksi.

Dengan kehilangan neuron ditambahkan ke risiko latar belakang yang dibekukan, populasi model mencapai median **194 tahun** dan penanda satu-dalam-100.000 pada **557 tahun**. Dengan kehilangan kardiomiosit, nilainya **208 tahun** dan **868 tahun**. Median masa kegagalan organ sahaja, sebelum kematian latar belakang ditambahkan, sekitar 198 dan 212 tahun.

Hasil ini tidak bermakna otak atau jantung sebenar mempunyai sejenis jam kira detik biologi. Keluaran tersebut menyatakan bahawa di dalam model ini, ketika hampir setiap masalah progresif lain telah dihapuskan, kehilangan sel daripada populasi yang sedikit mengalami penggantian rutin menjadi penting jauh lebih awal daripada risiko latar belakang malar sendiri.

Penggantian sel mengubah aritmetik

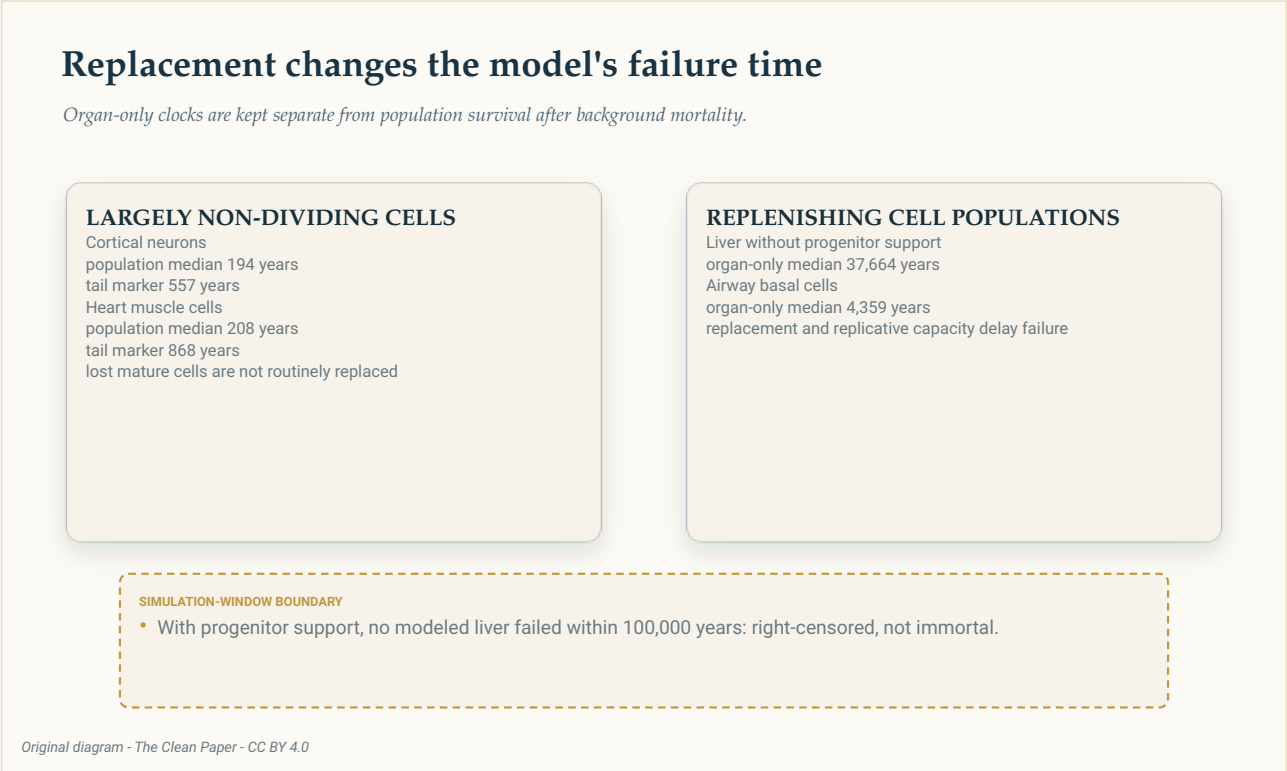
Tisu yang membelah bertingkah laku berbeza kerana sel yang hilang dapat digantikan.

Untuk sel hati tanpa sokongan populasi progenitor, median masa kegagalan organ hasil model adalah **37.664 tahun**. Namun selepas risiko latar belakang yang dibekukan ditambahkan, median populasi kembali turun menjadi **1.755 tahun**, dekat dengan senario asas tanpa penuaan. Kegagalan hati akibat mutasi berlaku begitu lambat sehingga kematian latar belakang lebih awal mendominasi.

Apabila model memasukkan populasi sel progenitor yang mampu menggantikan sel hati, tiada hati dalam simulasi mencapai ambang kegagalan dalam **tempoh 100.000 tahun**. Itu tidak bermakna hati tersebut kekal selama-lamanya. Hasilnya disensor di sebelah kanan: tempoh pemerhatian berakhir sebelum kegagalan model berlaku.

Sel basal saluran pernafasan, yang membantu menggantikan lapisan saluran pernafasan, mencapai median kegagalan organ hasil model **4.359 tahun** dan penanda satu-dalam-100.000 untuk organ sahaja **7.617 tahun**. Selepas kematian latar belakang ditambahkan, median sekitar 1.755 tahun dan penanda ekornya **7.132 tahun**.

Angka ribuan tahun ini bukan ramalan tentang paru-paru atau hati. Tisu nyata mengalami keradangan, fibrosis, kerosakan vaskular, kanser, jangkitan, serta interaksi dengan organ lain yang tiada dalam model yang sengaja dipermudahkan ini.



Sel yang sebahagian besar tidak membelah dan tisu yang dapat mengganti sel bertindak balas kehilangan sel hasil model secara berbeza. Masa kegagalan organ sahaja diasingkan dari kelangsungan hidup populasi selepas kematian latar belakang ditambahkan.

The Clean Paper CC BY 4.0

Empat tisu model menghasilkan 156 tahun hanya jika diandaikan bebas

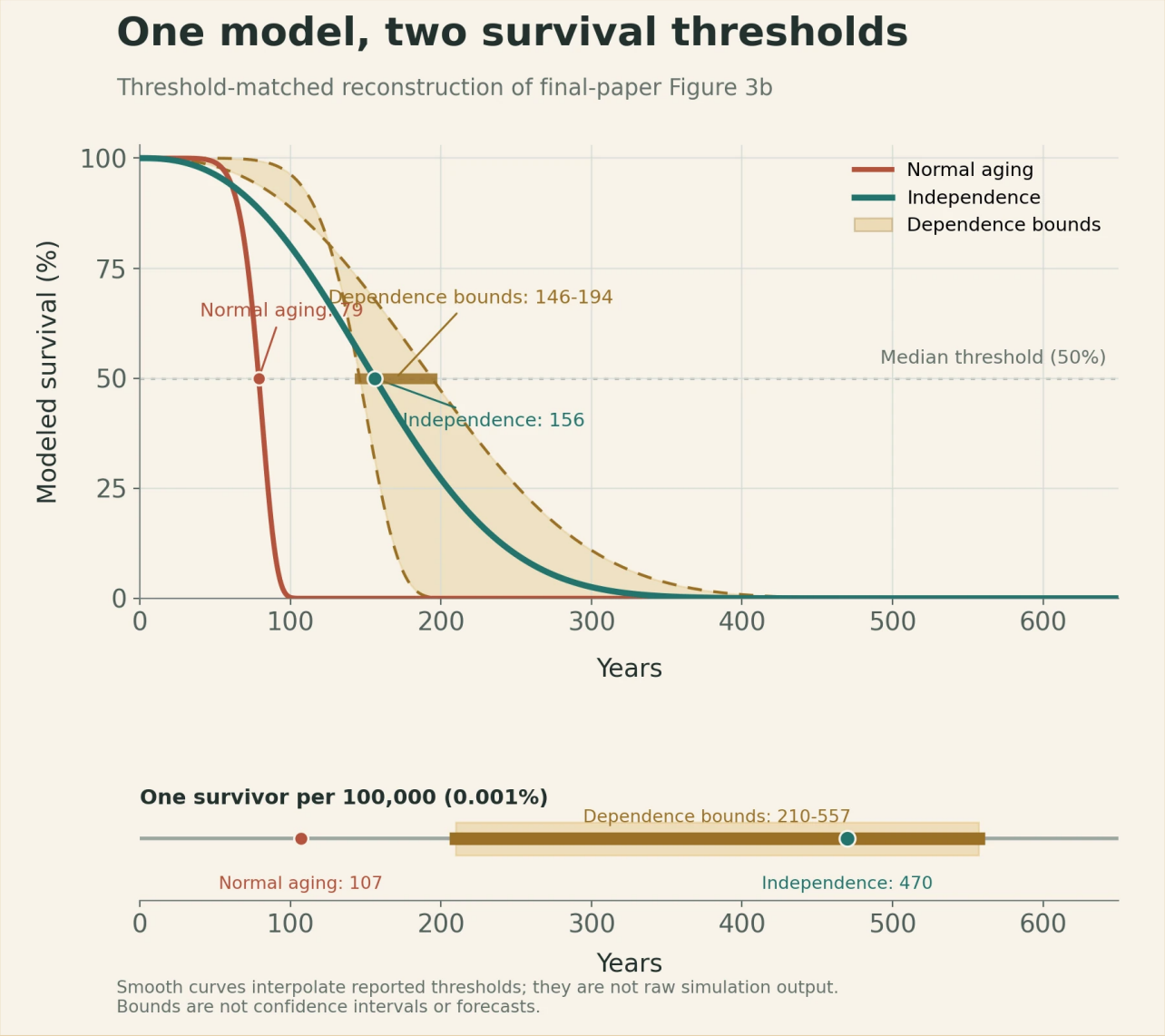
Penulis kemudian menggabungkan neuron, kardiomiosit, hepatosit dan sel basal saluran pernafasan. Tubuh diwakili sebagai **sistem kebolehpercayaan**: jika mana-mana komponen yang diperlukan gagal, organisma dalam model dianggap gagal. Risiko latar belakang umur 30 tahun yang dibekukan tetap dipertahankan.

Untuk menggabungkan empat model tisu, para penulis menganggap badan sebagai sistem bersiri: organisma model bertahan hanya selagi setiap komponen tisu yang diperlukan terus berfungsi. Di bawah **kebebasan bersama**, mengetahui bila satu tisu gagal tidak mengubah kebarangkalian kegagalan tisu lain, sehingga keempat kebarangkalian kelangsungan hidup boleh didarabkan. Dengan andaian ini, median umur hasil model adalah **156 tahun**. Penanda satu-dalam-100.000 adalah **470 tahun**.

Andaian bahawa setiap organ saling bebas memudahkan pengiraan, tetapi organ bukan mesin yang berfungsi secara berasingan. Organ berkongsi bekalan darah dan dipengaruhi oleh keradangan, hormon, saraf serta tekanan sistemik. Kegagalan satu organ boleh mengubah keadaan organ yang lain.

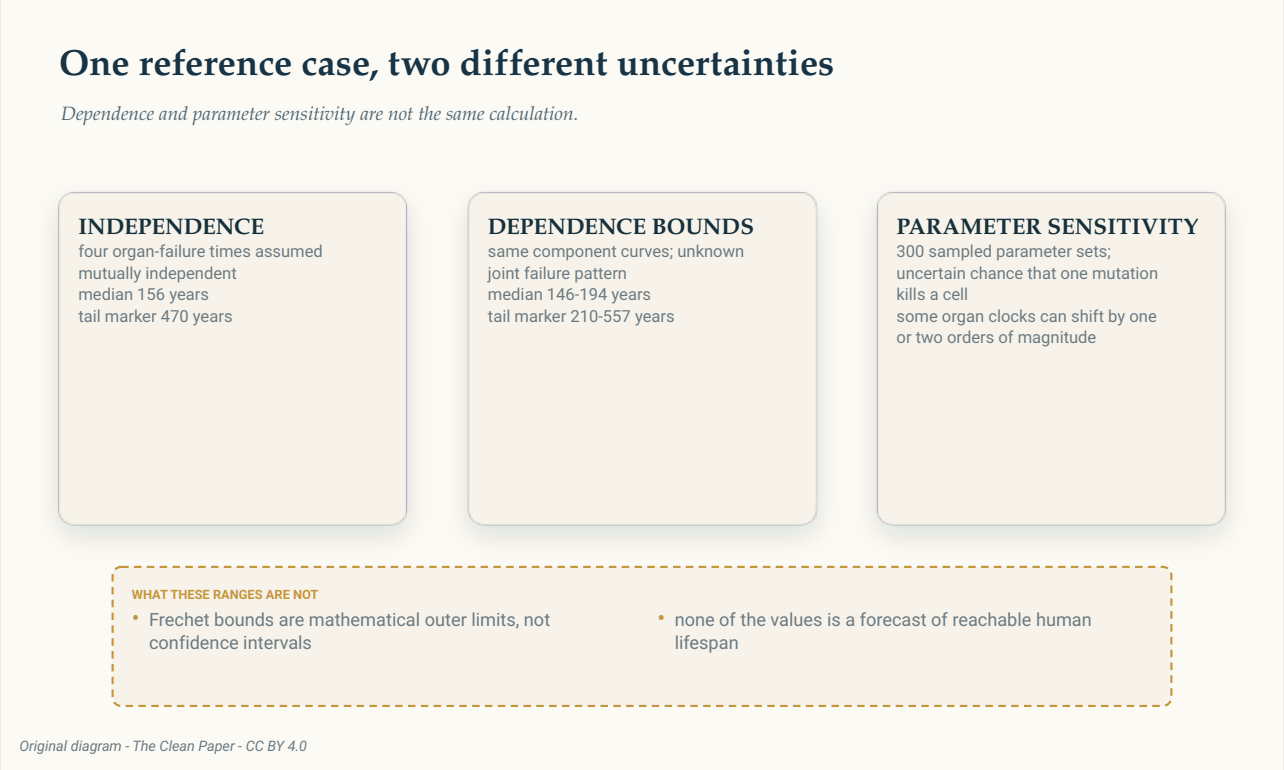
Untuk menunjukkan sejauh mana kebergantungan yang tidak diketahui boleh mengubah hasil, para penulis mengira **had Fréchet**: had luar matematik untuk lengkung kelangsungan hidup gabungan ketika lengkung setiap komponen diketahui tetapi kebergantungan di antara mereka tidak diketahui. Julat median yang dihasilkan adalah **146 hingga 194 tahun**. Julat satu-dalam-100.000 adalah **210 hingga 557 tahun**.

Julat tersebut bukan selang kepercayaan di sekitar sebuah ramalan. Nilai atas sepadan dengan masa kegagalan yang selaras sempurna. Dengan lebih daripada dua komponen, had bawah Fréchet malah mungkin tidak sepadan dengan corak gabungan yang dapat dicapai. Had itu menunjukkan sejauh mana jawapan boleh berubah apabila model mengetahui tingkah laku setiap komponen tetapi tidak mengetahui bagaimana kegagalan komponen tersebut saling berkait.



Lengkung teal adalah hasil empat tisu dengan andaian saling bebas. Selubung ambar menghubungkan pembinaan semula yang dipadankan pada ambang dari had kebergantungan matematik, sementara lengkung merah karat memberikan rujukan penuaan normal makalah. Kerana data lengkung sumber akhir tidak diterbitkan, garis lancar menginterpolasi titik potong 50% dan 0,001% yang dilaporkan; ini bukan pengulangan simulasi. Had tersebut adalah had matematik, bukan selang kepercayaan atau ramalan.

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



Hasil dengan andaian saling bebas adalah satu kes rujukan. Had kebergantungan merupakan had luar matematik, dan 300 set parameter menunjukkan ketidakpastian tambahan dalam berapa kerap sesuatu mutasi diandaikan membunuh sel.

The Clean Paper CC BY 4.0

Apa itu had kebergantungan?

Bayangkan empat komponen masing-masing mempunyai peluang yang diketahui untuk terus berfungsi pada masa tertentu, tetapi kita tidak tahu adakah mereka cenderung gagal bersama. Had Fréchet memberi julat terluas yang dibenarkan secara matematik untuk hasil gabungan tanpa memilih corak kebergantungan tertentu. Had ini adalah pagar terhadap maklumat yang hilang, bukan bar ralat daripada pemerhatian manusia berulang.

Kebarangkalian mutasi maut adalah sumber ketidakpastian yang besar

Satu input model sangat sukar: peluang bahawa sebuah mutasi baru akan maut bagi sel.

Suplemen mengulang analisis pada **300 set parameter**. Untuk mutasi satu huruf mahupun insersi atau delesi pendek, peluang yang diandaikan bahawa satu mutasi membunuh sel mempunyai had bawah bersama **1,94 x 10^-7**. Had atas khusus sel adalah **2,25 x 10^-4** untuk neuron, **1,08 x 10^-4**

untuk kardiomiosit, **1,02 x 10^-4** untuk hepatosit, **1,60 x 10^-4** untuk sel progenitor hati, dan **1,77 x 10^-4** untuk sel basal saluran pernafasan. Nilai diambil secara bebas pada skala logaritmik, sehingga dapat berbeza beberapa tertib magnitudo, bukan sekadar beberapa peratus.

Mengubah input yang tidak pasti ini boleh mengalihkan anggaran umur kegagalan tisu kira-kira 10 hingga 100 kali ganda. Walaupun begitu, setiap set parameter yang diuji mengekalkan corak umum yang sama: tisu yang tidak membelah mencapai had akibat mutasi lebih awal daripada tisu yang mampu menggantikan sel. Urutan yang stabil itu menyokong perbandingan antara jenis tisu, tetapi tidak memberitahu kita anggaran umur mana yang tepat.

Analisis kepekaan menjawab, “Adakah kesimpulan bertahan ketika input yang tidak pasti diubah?” Ia tidak mendedahkan nilai input mana yang benar.

Model menyingkirkan biologi yang dalam realiti biasanya muncul lebih awal

Senario ini hanya merangkumi empat populasi sel. Ia menganggap mutasi maut sebagai kejadian tahap sel yang bebas dan mewakili kegagalan organ dengan ambang populasi yang dipilih. Ia menyingkirkan disfungsi subletal, ketika sel bertahan tetapi berfungsi buruk. Ia menyingkirkan pengembangan klon rosak yang mengalahkan sel sihat. Ia menyederhanakan interaksi antara organ.

Kanser juga diketepikan. Model mengandaikan transformasi ganas dibersihkan oleh pengawasan imun, sehingga risiko kanser tidak meningkat apabila usia bertambah. Maklum balas keradangan, endokrin, vaskular, dan neural yang progresif tiada.

Ada juga masalah kontrafaktual yang lebih dalam. Kadar mutasi dianggarkan daripada tisu nyata di dalam badan nyata yang menua. Namun model kemudian menempatkan kadar tersebut di dalam badan tempat tekanan oksidatif dan proses penuaan progresif lain telah dihapus. Tiada populasi yang membolehkan premis gabungan itu divalidasi secara langsung.

Menambahkan cara-cara kegagalan yang dihapuskan hanya dapat membuat had atas yang dicadangkan datang lebih awal. Itu tidak akan membuat umur yang dilaporkan menjadi lebih mudah dicapai.

Untuk apa sebenarnya angka besar itu

Dibaca maju, makalah kelihatan bergerak dari 1.759 tahun turun ke 156. Dibaca mundur, tujuannya menjadi lebih jelas.

Senario asas 1.759 tahun itu sengaja dibuat tidak realistik. Ia membina dunia tempat umur tidak lagi menaikkan sebahagian besar risiko. Kehilangan akibat mutasi di otak dan jantung model kemudian menarik dunia itu kembali ke julat yang masih melampaui kelangsungan hidup manusia yang diperhatikan, tetapi jauh di bawah senario asas buatan tersebut.

Jurang itu menyokong satu kesimpulan yang lebih terbatas: pengumpulan mutasi somatik masih boleh menjadi had yang bermakna walaupun banyak proses penuaan progresif lain telah dihapuskan. Ini tidak menetapkan bahawa mutasi adalah satu-satunya punca penuaan. Ini tidak menyatakan bahawa menyingkirkan mutasi akan menghasilkan umur yang dilaporkan. Kajian tidak memodelkan intervensi mahupun bahaya dan pertukaran akibat mengubah kadar mutasi.

Nilai latihan ini bukan janji hidup ekstrem. Ia adalah cara bertanya kegagalan apa yang berbaki selepas kegagalan yang jelas disingkirkan.

Ringkasan utama

Kajian ini menggunakan model demografi dan kebolehpercayaan tisu untuk bertanya bagaimana kehilangan sel akibat mutasi dapat mengehadkan umur dalam dunia kontrafaktual tempat hampir semua proses penuaan progresif lain telah dihapuskan. Risiko kematian latar belakang dikekalkan pada paras semasa bagi penduduk Switzerland berusia sekitar 30 tahun sepanjang simulasi. Hanya empat populasi sel model yang digabungkan, dan tiada pemindahan atau intervensi pengurang mutasi yang dibenarkan. Dengan andaian bahawa semua tisu saling bebas, model menghasilkan median umur 156 tahun dan penanda kelangsungan hidup satu-dalam-100.000 pada 470 tahun. Ketika para penulis membenarkan hubungan apa-apa yang mungkin secara matematik di antara kegagalan tisu, had luar memperlebar nilai tersebut menjadi 146-194 dan 210-557 tahun. Neuron dan sel otot jantung menjadi kekangan lebih awal daripada populasi hati dan saluran pernafasan dalam model. Ini adalah keluaran simulasi bersyarat, bukan had manusia yang diperhatikan, ramalan terapi, atau bukti bahawa manusia dapat hidup hingga umur tersebut.

Semakan tanpa sensasi

Apa yang ditunjukkan makalah: Dalam model yang sengaja sangat disederhanakan, kehilangan akibat mutasi pada sel yang sebahagian besar tidak membelah menjadi kekangan penting jauh lebih awal daripada risiko kematian latar belakang rendah yang dibekukan. Keluaran tepatnya bergantung pada model organ, andaian kebergantungan, dan parameter mutasi maut.

Apa yang berguna tetapi bersyarat: Median gabungan adalah 156 tahun dengan andaian saling bebas. Dengan lengkung komponen yang sama tetapi kebergantungan tidak diketahui, had luar matematik memberi 146-194 tahun. Penanda satu-dalam-100.000 adalah 470 tahun dengan andaian saling bebas dan 210-557 di keseluruhan had.

Apa yang tidak ditunjukkannya: Bahawa manusia dapat hidup hingga 194 atau 557 tahun; bahawa umur tersebut adalah had biologi keras; bahawa mutasi somatik merupakan satu-satunya punca penuaan; bahawa terapi apa-apa dapat menyingkirkan proses penuaan lain; atau bahawa pengurangan mutasi akan menghasilkan keluaran model tersebut.

Had utama: Empat populasi sel mewakili keseluruhan badan; kematian latar belakang dibekukan

pada umur 30 selamanya; kanser dan mekanisme penuaan progresif lain dihapuskankan berdasarkan andaian; interaksi organ disederhanakan; kadar mutasi berasal daripada tisu yang benar-benar menua; beberapa ambang kegagalan dan kebarangkalian maut adalah pilihan model; dan kontrafaktual pusat tidak dapat diuji pada populasi manusia yang setara.

Sejauh mana pembaca umum patut yakin? Tinggi bahawa angka-angka yang dilaporkan mengikuti model dan pilihan parameter yang dinyatakan. Sedang untuk perbezaan kualitatif antara tisu yang tidak membelah dan tisu yang dapat mengganti sel dalam andaian tersebut. Sangat rendah bahawa angka umur apa-apa dalam tajuk meramalkan umur manusia yang benar-benar dapat dicapai.

Sumber

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