The Clean Paper

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

Bir model ilerleyici yaşlanma süreçlerinin neredeyse tamamını kaldırdı. Düşünce deneyini yine somatik mutasyonlar bitirdi

Model insanların 194 yıl yaşayabileceğini söylemiyor. Arka plan mortalitesini 30 yaş düzeyinde donduruyor, neredeyse diğer tüm ilerleyici yaşlanma mekanizmalarını dışarıda bırakıyor ve dört modellenmiş dokuda mutasyon kaynaklı hücre kaybının ne zaman başarısızlığa yol açacağını soruyor. Büyük sayıları koşullu çıktılardır; erişilebilir yaşlar veya tedavi öngörüleri değil.

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

Bir model ilerleyici yaşlanma süreçlerinin neredeyse tamamını kaldırdı. Düşünce deneyini yine somatik mutasyonlar bitirdi

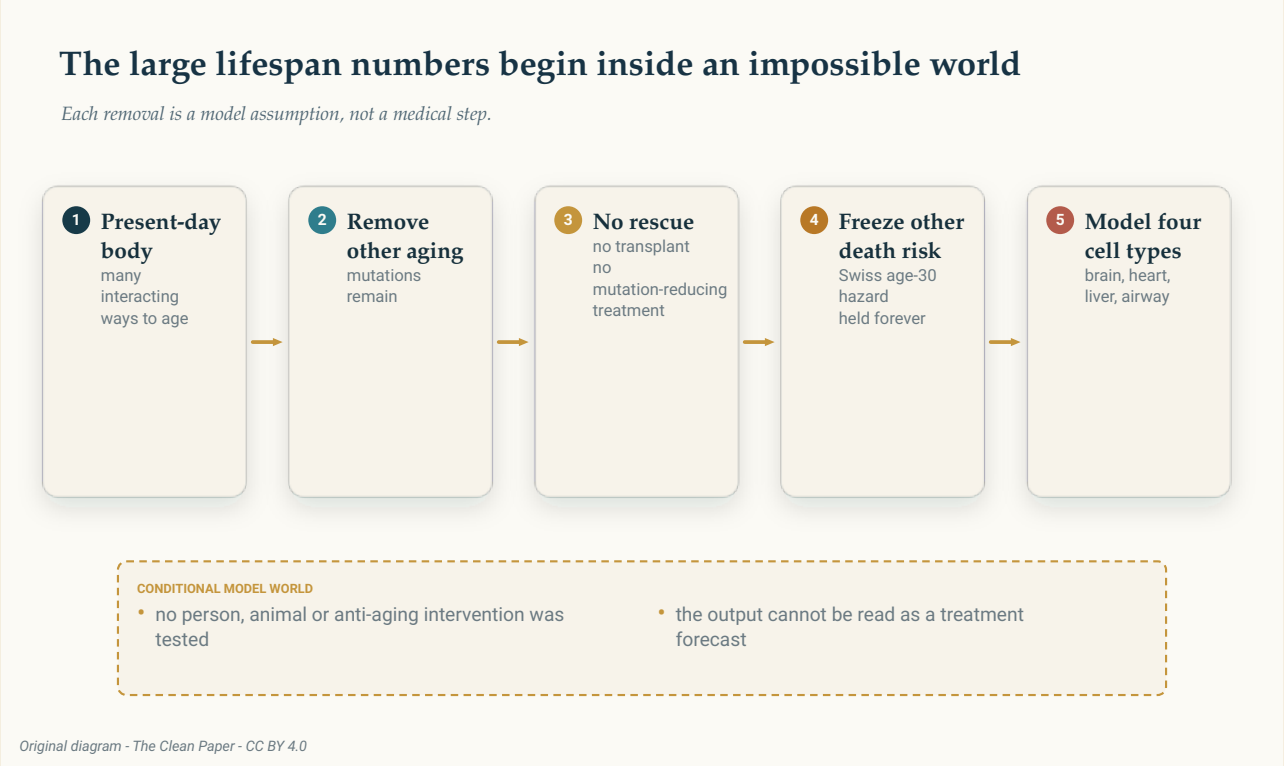
İnsan bedeninde bildiğimiz yaşlanma süreçlerinin neredeyse tamamının kapatıldığını hayal edin. Kan damarları giderek bozulmuyor. Proteinler zamanla kalite kaybetmiyor. Enflamasyon, kanser ve yaşla bağlantılı diğer başarısızlıklar yaşla birlikte artmıyor. Hiçbir organ nakledilmiyor ve hiçbir tedavi hücrelerin içinde DNA değişikliklerinin birikmesini yavaşlatmıyor.

Sırada ne bozulurdu?

Yeni bir hesaplamalı modelleme çalışması, matematiksel nüfus-sağkalım eğrilerini dört dokuda mutasyon kaynaklı hücre kaybının bilgisayar simülasyonlarıyla birleştiriyor. Koşullu bir yanıt veriyor: zararlı **somatik mutasyonlardan** sonra hücrelerin yavaş yavaş kaybedilmesi, özellikle beyin ve kalpte sonunda bir darboğaza dönüşebilir. Somatik mutasyon, yaşam sırasında tek bir vücut hücresinde edinilen DNA değişikliğidir. Yumurta veya sperm yoluyla kalıtılmaz ve bu değişikliklerin çoğu ne hücreyi öldürür ne de hastalığa yol açar.

Çalışmanın en kolay manşete taşınacak sonucu, dört dokudaki başarısızlıkların birbirine ne ölçüde bağımlı kabul edildiğine göre **146 ile 194 yıl** arasında değişen modellenmiş medyan yaşam süresidir. Ancak bu, insanların bugün ne kadar yaşayabileceğine ilişkin bir tahmin değildir. Bir tedavinin öngörülen sonucu değildir. Hiçbir insan, hayvan veya yaşlanma karşıtı müdahale test edilmedi.

Bu sayı, bilerek gerçek dışı kurulmuş bir senaryoya aittir. Amaç da tam olarak bu senaryonun ne söylediğini anlamaktır.



Model, mutasyon kaynaklı hücre kaybının ne yapacağını sormadan önce ilerleyici yaşlanma süreçlerinin

neredeyse tamamını kaldırıyor. Bu koşullu bir model dünyasıdır; tedavi planı değildir.

The Clean Paper CC BY 4.0

Önce neredeyse hiç yaşlanmayan bir nüfus kurun

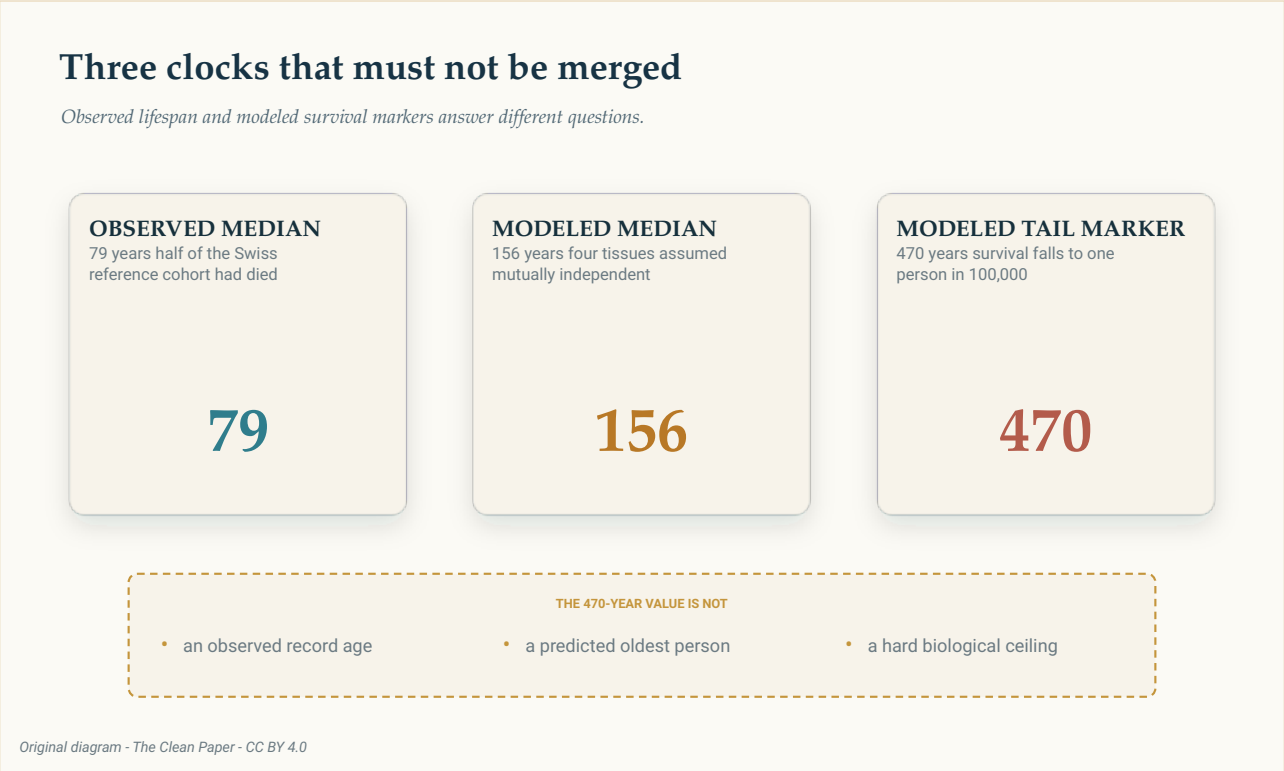
Yazarlar İsviçre'deki ölüm verileriyle başladı. Yıllık ölüm riskini yaklaşık 30 yaşında ölçülen düzeyde dondurdular ve bu düşük riski sonsuza kadar sabit tuttular. Gerçek yaşamda ölüm riski yaşla birlikte keskin biçimde artar. Bu başlangıç modelinde artmaz.

Bu basitleştirilmiş nüfus bile **arka plan mortalitesi** nedeniyle insan kaybetmeye devam eder: modellenen mutasyon sürecinin dışındaki tüm ölüm nedenleri. Ancak bu risk hiçbir zaman artmadığı için matematik olağanüstü zamanlara uzanır. Modellenmiş medyan kalan yaşam süresi **1.759 yıl**dır. Başlangıç nüfusundaki her 100.000 kişiden yalnızca birinin hayatta kaldığı nokta ise **29.221 yıl**da gelir.

Bu iki sayı da biyolojik bir iddia değildir. Erken yetişkinlikteki düşük bir yıllık riskin sonsuza kadar uzatılması durumunda ne olduğunu gösterir.

Makale birbirine karıştırılmaması gereken birkaç farklı saat kullanıyor:

- İsviçre referans nüfusunda **gözlenen medyan** 79 yıldı.
- Makalenin kullandığı gözlenmiş insan uzun ömür rekoru 122 yıldı.
- **Modellenmiş medyan**, simüle edilen nüfusun yarısının öldüğü zamandır.
- Makalenin modellenmiş **maksimumu**, mümkün olan en yaşlı kişi değildir. Sağkalımın %0,001'e, yani başlangıçtaki her 100.000 kişiden bir sağ kalana düştüğü zamandır.



Gözlenen yaşam süresi, modellenmiş medyan ve modellenmiş 100.000'de bir sağkalım işareti farklı sorulara yanıt verir. 470 yıllık işaret, öngörülen bir rekor yaş ya da katı biyolojik tavan değildir.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **Neden 100.000'de bir sağ kalana "maksimum" deniyor?**
>
> Düzgün bir sağkalım eğrisi kullanan simülasyon hiçbir zaman tam sıfıra ulaşmayabilir. Bu nedenle yazarlar operasyonel bir son nokta olarak çok küçük bir sağ kalan oranı, %0,001'i seçti. Böylece farklı model çalışmaları tutarlı biçimde karşılaştırılabiliyor. Bu, biyolojide o yaşta bir duvar olduğu anlamına gelmez ve mümkün olan en yaşlı kişiyi belirlemez.

Kendini kolayca yenileyemeyen hücreler erken darboğaza dönüşüyor

Bir sonraki model mutasyon kaynaklı hücre kaybını ekliyor. Bir mutasyon yalnızca hücreyi işlevsiz hâle getirecek kadar temel genetik materyale zarar verdiğinde öldürücü sayılıyor. Bunun gerçekleşme olasılığı belirsizdir ve her hücre için ölçülmüş değil, modellenmiştir.

Yazarlar önce iki **post-mitotik hücre** popülasyonunu ele aldı: bölünme yoluyla düzenli olarak yenilenmeyen olgun hücreler. Örnekleri kortikal nöronlar ve kalbin kasılmasını sağlayan kas hücreleri olan kardiyomiyositlerdi.

Dondurulmuş arka plan riskine nöron kaybı eklendiğinde modellenmiş nüfusun medyanı **194 yıl**,

100.000'de bir işareti ise **557 yıl** oldu. Kardiyomiyosit kaybıyla bu değerler sırasıyla **208 yıl** ve **868 yıl**dı. Arka plan mortalitesi eklenmeden önce, yalnızca organa ait medyan başarısızlık süreleri yaklaşık 198 ve 212 yıldı.

Bu çıktılar gerçek bir beynin ya da kalbin içinde geri sayım saati bulunduğunu göstermiyor. Şunu söylüyorlar: bu modelin içinde, neredeyse diğer tüm ilerleyici sorunlar kaldırıldığında, düzenli yenilenmesi az olan hücre popülasyonlarından kayıp yaşanması, sabit arka plan riskinden çok daha erken önem kazanmaya başlıyor.

Yenilenme matematiği değiştiriyor

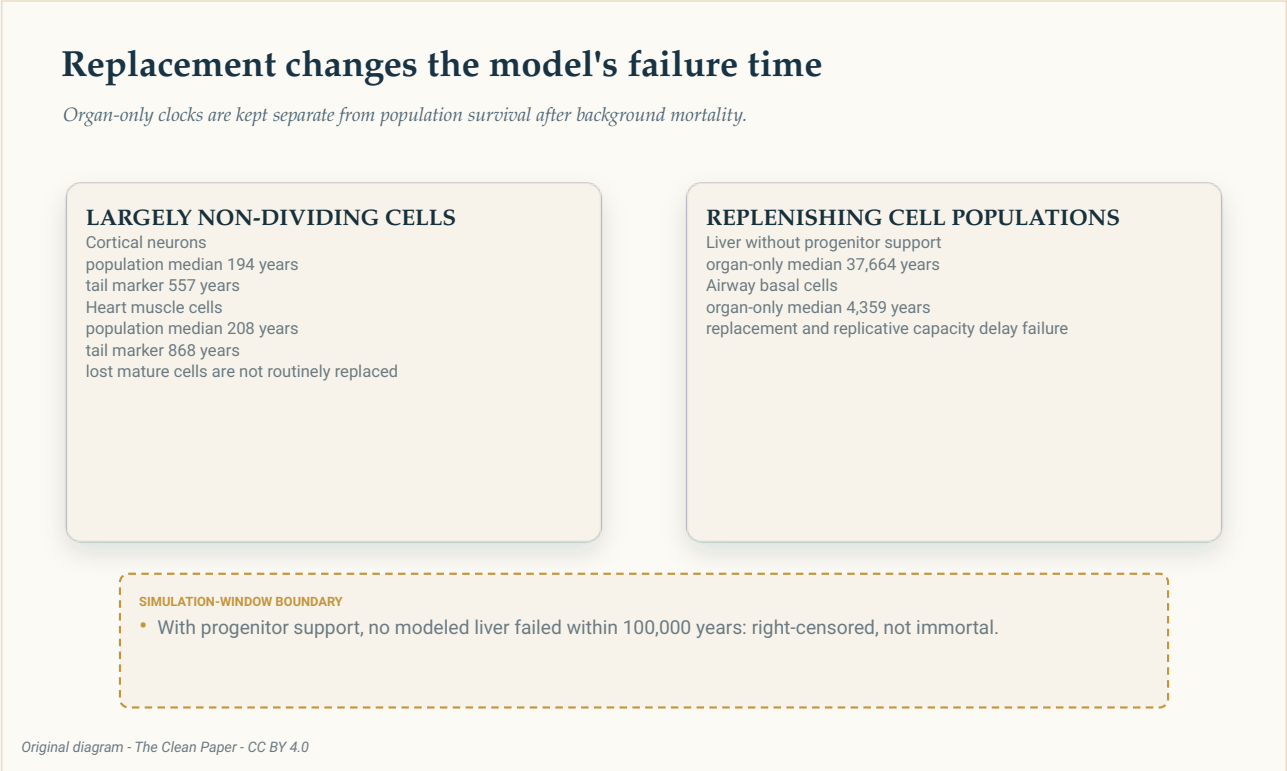
Bölünen dokular farklı davranır çünkü kaybedilen hücreler yerine yenileri konabilir.

Öncü hücre popülasyonundan destek almayan karaciğer hücrelerinde modellenmiş medyan organ-başarısızlık zamanı **37.664 yıl**dı. Ancak dondurulmuş arka plan riski eklendiğinde nüfus medyanı yeniden **1.755 yıla**, yani yaşlanmayan başlangıç değerine yakın bir düzeye indi. Mutasyon kaynaklı karaciğer başarısızlığı o kadar geç geliyordu ki önce arka plan ölümleri baskın hâle geliyordu.

Model karaciğere hücreleri yenileyebilen bir öncü popülasyon verdiğinde, **100.000 yıllık pencere** içinde simüle edilen hiçbir karaciğer başarısızlık eşiğine ulaşmadı. Bu ölümsüz bir karaciğer değildir. Bu, sağdan sansürlü bir sonuçtur: modellenmiş başarısızlık oluşmadan gözlem sona ermiştir.

Solunum yolu döşemesinin yenilenmesine yardımcı olan solunum bazal hücreleri, modellenmiş medyan organ başarısızlığına **4.359 yılda**, yalnızca organa ait 100.000'de bir işaretine ise **7.617 yılda** ulaştı. Arka plan mortalitesi eklendiğinde medyan yaklaşık 1.755 yıl, kuyruk işareti ise **7.132 yıl** oldu.

Bu binlerce yıllık değerler akciğer veya karaciğer için tahmin değildir. Gerçek dokular, bu soyulmuş modelde bulunmayan enflamasyon, fibrozis, damar hasarı, kanser, enfeksiyon ve diğer organlarla etkileşim yaşar.



Büyük ölçüde bölünmeyen hücreler ile kendini yenileyen dokular, modellenmiş hücre kaybına farklı tepki verir. Yalnızca organa ait başarısızlık süreleri, arka plan mortalitesi eklendikten sonraki nüfus sağkalımından ayrı tutulur.

The Clean Paper CC BY 4.0

Dört modellenmiş doku, yalnızca bağımsızlık varsayımı altında 156 yıl veriyor

Yazarlar daha sonra nöronları, kardiyomiyositleri, hepatositleri ve solunum bazal hücrelerini birleştirdi. Beden bir **güvenilirlik sistemi** olarak temsil edildi: gerekli bileşenlerden herhangi biri başarısız olursa modellenmiş organizma başarısız oluyordu. Dondurulmuş 30 yaş arka plan riski yerinde kaldı.

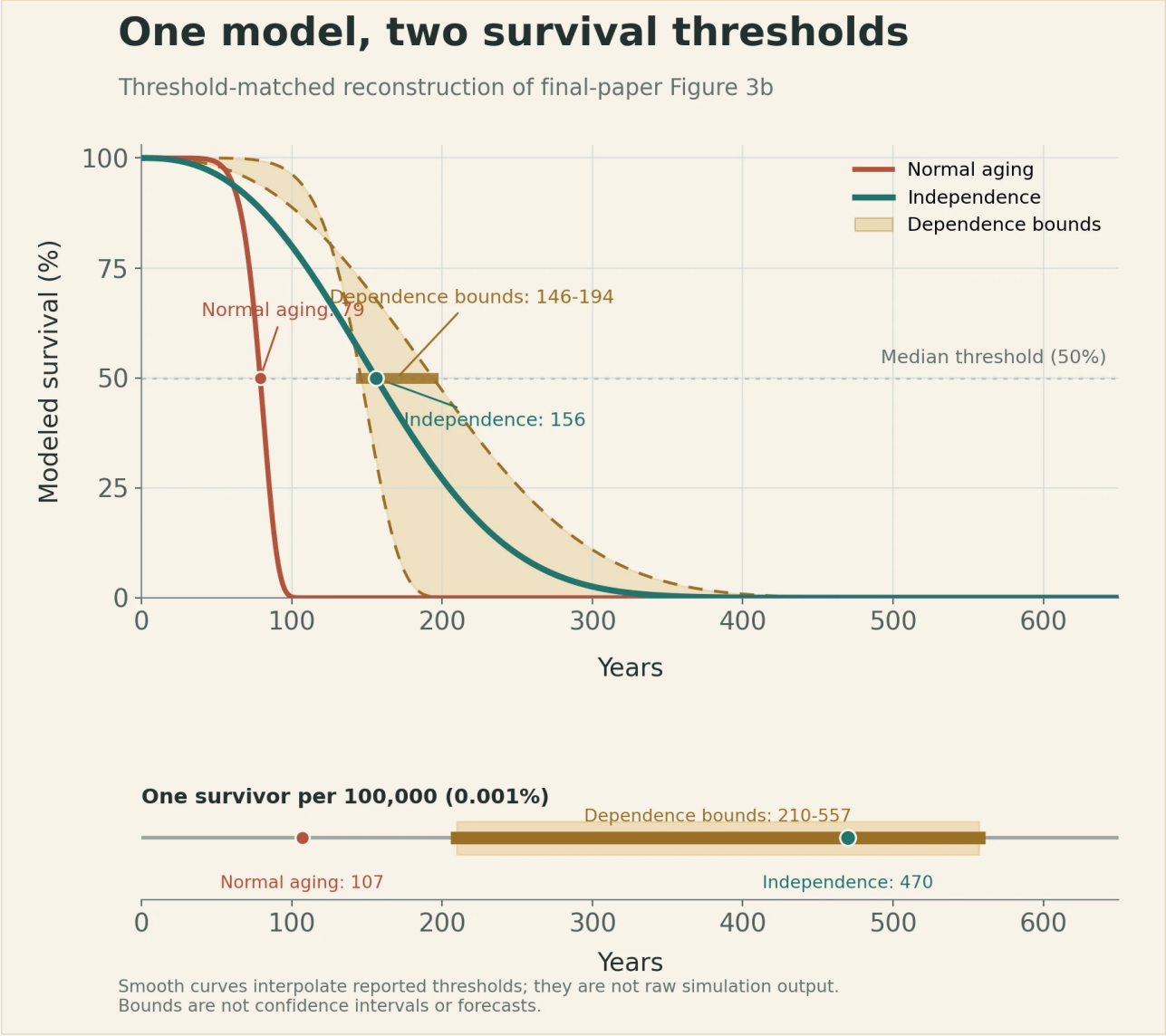
Dört doku modelini birleştirmek için yazarlar bedeni seri sistem olarak ele aldı: modellenmiş organizma ancak gerekli tüm doku bileşenleri çalışmaya devam ettiği sürece hayatta kalıyordu. **Karşılıklı bağımsızlık** altında, bir dokunun ne zaman başarısız olduğunu bilmek diğerinin başarısızlık olasılığını değiştirmez; dolayısıyla dört sağkalım olasılığı çarpılabilir. Bu varsayımla modellenmiş medyan yaşam süresi **156 yıl** oldu. 100.000'de bir işareti **470 yıl**dı.

Bağımsızlık matematiksel olarak kullanışlıdır, ancak organlar bağımsız makineler değildir. Aynı kan dolaşımını, enflamasyonu, hormonları, sinirleri ve sistemik stresi paylaşırlar. Birindeki başarısızlık diğerindeki koşulları değiştirebilir.

Bilinmeyen bağımlılığın sonucu ne kadar değiştirebileceğini göstermek için yazarlar **Fréchet**

sınırlarını hesapladı: her bileşenin sağkalım eğrisi bilinirken bileşenlerin birbirine bağımlılığı bilinmediğinde birleşik sağkalım eğrisi üzerindeki matematiksel dış sınırlar. Ortaya çıkan medyan aralığı **146 ile 194 yıl**, 100.000'de bir aralığı ise **210 ile 557 yıl** oldu.

Bu aralıklar bir tahminin çevresindeki güven aralıkları değildir. Üst değer, başarısızlık zamanlarının kusursuz biçimde hizalandığı duruma karşılık gelir. İkiden fazla bileşende alt Fréchet sınırı, gerçekte ulaşılabilir herhangi bir ortak örüntüye karşılık gelmeyebilir. Sınırlar, model parçaları biliyor ama başarısızlıkların birlikte nasıl ilerlediğini bilmiyorsa yanıtın ne kadar değişebileceğini gösterir.



Turkuaz eğri, dört doku için bağımsızlık altındaki sonucu gösterir. Kehribar renkli zarf matematiksel bağımlılık sınırlarının eşiklerle eşleştirilmiş yeniden kurulumlarını birbirine bağlar; pas rengi eğri ise makalenin normal yaşlanma referansını verir. Nihai kaynak eğri verileri yayımlanmadığından düzgün çizgiler bildirilen %50 ve %0,001 kesişimlerini enterpole eder; simülasyonun yeniden çalıştırılması değildir. Sınırlar matematiksel limitlerdir; güven aralıkları ya da tahminler değildir.

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

Bağımsızlık sonucu bir referans vakadır. Bağımlılık sınırları matematiksel dış sınırlardır; 300 parametre kümesi ise bir mutasyonun hücreyi ne sıklıkla öldürdüğü varsayımındaki ek belirsizliği gösterir.

The Clean Paper CC BY 4.0

Bağımlılık sınırı nedir?

Dört bileşenin her birinin belirli bir zamanda hâlâ çalışıyor olma olasılığını bildiğimizi, ancak birlikte başarısız olma eğilimlerini bilmediğimizi düşünün. Fréchet sınırları, belirli bir bağımlılık örüntüsü seçmeden birleşik sonuç için matematiksel olarak izin verilen en geniş aralığı verir. Bunlar eksik bilgi çevresindeki korkuluklardır; tekrarlanmış insan gözlemlerinden gelen hata çubukları değil.

Öldürücü mutasyon olasılığı büyük bir belirsizlik

Model girdilerinden biri özellikle zordur: yeni bir mutasyonun bir hücre için öldürücü olma ihtimali.

Ek çalışma analizi **300 parametre kümesi** boyunca yeniden yürüttü. Hem tek harf değişiklikleri hem de kısa ekleme veya silmeler için tek bir mutasyonun hücreyi öldürme olasılığına verilen ortak alt sınır **1,94 x 10^-7** idi. Hücreye özgü üst sınırlar nöronlar için **2,25 x 10^-4**, kardiyomiyositler için **1,08 x 10^-4**, hepatositler için **1,02 x 10^-4**, karaciğer öncü hücreleri için **1,60 x 10^-4** ve hava yolu bazal hücreleri için **1,77 x 10^-4** idi. Değerler logaritmik ölçekte bağımsız olarak örneklendi; dolayısıyla küçük yüzdeler yerine büyüklük mertebeleri kadar değişebiliyorlardı.

Bu belirsiz girdilerin değiştirilmesi bazı doku-başarısızlık yaşlarını yaklaşık 10 ile 100 kat oynattı.

Buna rağmen test edilen her parametre kümesinde genel sıralama aynı kaldı: bölünmeyen dokular, yenilenen dokulardan daha erken mutasyon sınırlı hâle geldi. Bu kararlı sıralama doku tipleri arasındaki karşılaştırmayı destekler, ancak hangi kesin yaşam süresi tahmininin doğru olduğunu söylemez.

Duyarlılık analizi "belirsiz girdiler değiştiğinde sonuç ayakta kalıyor mu?" sorusunu yanıtlar. Hangi girdi değerinin gerçek olduğunu ortaya çıkarmaz.

Model normalde daha önce gelecek biyolojiyi kaldırıyor

Senaryo yalnızca dört hücre popülasyonu içeriyor. Öldürücü mutasyonları bağımsız hücre-düzeyi olaylar olarak ele alıyor ve organ başarısızlığını seçilmiş popülasyon eşikleriyle temsil ediyor. Hücrenin hayatta kalıp kötü çalıştığı ölümcül olmayan işlev bozukluğunu dışarıda bırakıyor. Hasarlı klonların genişleyip sağlıklı hücreleri geride bırakmasını dışarıda bırakıyor. Organlar arası etkileşimleri basitleştiriyor.

Kanser de bir kenara bırakılmış. Model kötü huylu dönüşümlerin bağışıklık gözetimiyle temizlendiğini varsayıyor; bu nedenle kanser yaşla artmıyor. İlerleyici enflamatuvar, endokrin, vasküler ve nöral geri bildirimler yok.

Daha derin bir karşı-olgusal sorun da var. Mutasyon hızları, gerçek yaşlanan bedenlerin içindeki gerçek dokulardan tahmin edildi. Ancak model sonra bu hızları oksidatif stresin ve diğer ilerleyici yaşlanma süreçlerinin kaldırıldığı bir bedene yerleştiriyor. Bu birleşik önermenin doğrudan doğrulanabileceği bir nüfus yok.

Dışarıda bırakılan başka başarısızlık yollarının eklenmesi ancak önerilen üst sınırı daha erkene çekebilir. Bildirilen yaşlara ulaşmayı kolaylaştırmaz.

Büyük sayıların gerçek amacı ne?

İleri doğru okunduğunda makale 1.759 yıldan 156 yıla iniyor gibi görünür. Geriye doğru okunduğunda amacı daha netleşir.

1.759 yıllık başlangıç noktası kasıtlı olarak absürttür. Yaşın artık çoğu riski artırmadığı bir dünya kurar. Modeldeki beyin ve kalpte mutasyon kaynaklı kayıp, sonra bu dünyayı gözlenen insan sağkalımının hâlâ ötesinde ama yapay başlangıç değerinin çok altında bir aralığa geri çeker.

Bu fark dar bir fikri destekler: somatik mutasyon birikimi, başka birçok ilerleyici yaşlanma süreci ortadan kalksa bile anlamlı bir kısıt olarak kalabilir. Mutasyonların yaşlanmanın tek nedeni olduğunu ortaya koymaz. Mutasyonların ortadan kaldırılmasının bildirilen yaşları sağlayacağını söylemez. Çalışma ne bir müdahaleyi ne de mutasyon hızlarını değiştirmenin zararlarını ve ödünleşimlerini modelliyor.

Bu düşünce deneyinin değeri aşırı uzun yaşam vaadi değildir. Açık başarısızlıklar ortadan kaldırıldıktan sonra hangi başarısızlıkların kaldığını sormanın bir yoludur.

Kısa özet

Bu çalışma, neredeyse diğer tüm ilerleyici yaşlanma süreçlerinin ortadan kaldırıldığı karşı-olgusal bir dünyada mutasyon kaynaklı hücre kaybının yaşam süresini nasıl sınırlayabileceğini sormak için demografik ve doku güvenilirliği modeli kullandı. Arka plan mortalitesi günümüz İsviçre'sindeki 30 yaş düzeyinde sonsuza kadar donduruldu. Yalnızca dört modellenmiş hücre popülasyonu birleştirildi ve nakil ya da mutasyonu azaltan hiçbir müdahaleye izin verilmedi. Bağımsızlık varsayımı altında model 156 yıllık medyan yaşam süresi ve 470 yıllık 100.000'de bir sağkalım işareti üretti. Yazarlar doku başarısızlıkları arasında matematiksel olarak mümkün herhangi bir ilişkiye izin verdiğinde, dış sınırlar bu değerleri 146-194 ve 210-557 yıla genişletti. Nöronlar ve kalp kası hücreleri, modellenmiş karaciğer ve hava yolu popülasyonlarından daha erken darboğaz hâline geldi. Bunlar koşullu simülasyon çıktılarıdır; gözlenen insan sınırları, tedavi tahminleri veya insanların bu yaşlara ulaşabileceğinin kanıtı değildir.

Abartısız değerlendirme

Makalenin gösterdiği: Kasıtlı olarak sadeleştirilmiş bir modelde, büyük ölçüde bölünmeyen hücrelerde mutasyon kaynaklı kayıp, dondurulmuş düşük arka plan ölüm riskinden çok daha erken önemli bir darboğaz hâline geliyor. Kesin çıktılar organ modeline, bağımlılık varsayımlarına ve öldürücü-mutasyon parametrelerine bağlı.

Yararlı ama koşullu olan: Entegre medyan, karşılıklı bağımsızlık altında 156 yıl. Aynı bileşen eğrileriyle ancak bağımlılık bilinmediğinde matematiksel dış sınırlar 146-194 yıl veriyor. Modelin 100.000'de bir işareti bağımsızlık altında 470 yıl, sınırlar boyunca 210-557 yıl.

Göstermediği: İnsanların 194 veya 557 yıl yaşayabileceğini; bu yaşların katı biyolojik sınırlar olduğunu; somatik mutasyonların yaşlanmanın tek nedeni olduğunu; herhangi bir tedavinin diğer yaşlanma süreçlerini ortadan kaldırabileceğini; ya da mutasyonları azaltmanın modellenmiş sonucu sağlayacağını.

Başlıca sınırlamalar: Bütün bir beden yerine dört hücre popülasyonu kullanılıyor; arka plan mortalitesi sonsuza kadar 30 yaş düzeyinde donduruluyor; kanser ve diğer ilerleyici yaşlanma mekanizmaları varsayımla kaldırılıyor; organ etkileşimleri basitleştiriliyor; mutasyon hızları gerçek yaşlanan dokulardan geliyor; çeşitli başarısızlık eşikleri ve öldürücü olasılıklar model seçimleri; temel karşı-olgusal durum eşdeğer bir insan nüfusunda test edilemez.

Genel okuyucu ne kadar güvenmeli? Bildirilen sayıların belirtilen model ve parametre seçimlerinden çıktığına yüksek güven. Bu varsayımlar içindeki bölünmeyen ve yenilenen dokular arasındaki nitel karşıtlığa orta düzey güven. Manşetlerdeki herhangi bir yaşın erişilebilir bir insan

yaşam süresini öngördüğüne çok düşük güven.

Kaynaklar

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