The Clean Paper

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

Một mô hình loại bỏ gần như mọi quá trình lão hóa tiến triển. Đột biến soma vẫn kết thúc thí nghiệm tưởng tượng

Mô hình không nói rằng con người có thể sống tới 194 năm. Nó đóng băng tử vong nền ở mức tuổi 30, loại gần như mọi cơ chế lão hóa tiến triển khác và hỏi khi nào mất tế bào do đột biến trong bốn mô mô hình hóa sẽ gây thất bại. Những con số lớn là đầu ra có điều kiện, không phải tuổi có thể đạt hay dự báo điều trị.

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

Một mô hình loại bỏ gần như mọi quá trình lão hóa tiến triển. Đột biến soma vẫn kết thúc thí nghiệm tưởng tượng

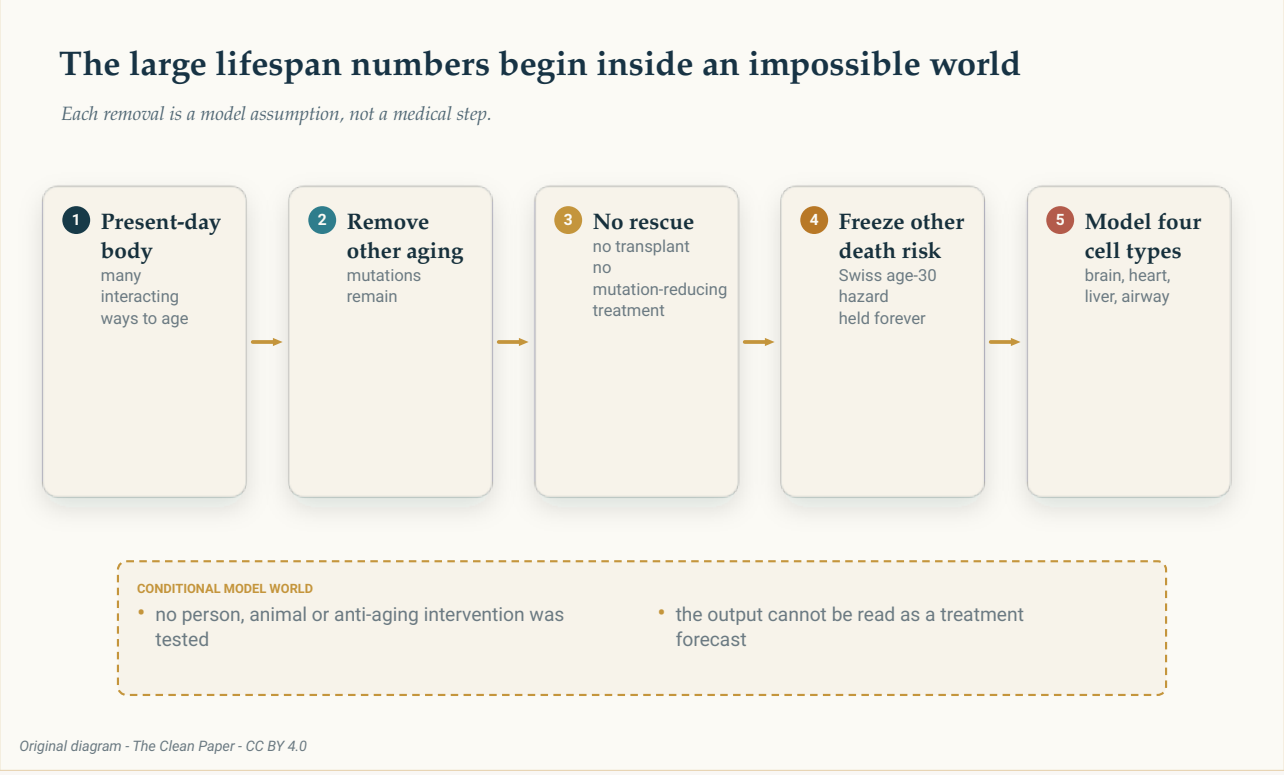
Hãy tưởng tượng một cơ thể người nơi gần như mọi quá trình lão hóa quen thuộc đều bị tắt. Mạch máu không suy thoái dần. Protein không từ từ mất chất lượng. Viêm, ung thư và các thất bại liên quan đến tuổi khác không tăng theo tuổi. Không cơ quan nào được ghép, và không có phương pháp điều trị nào làm chậm sự tích lũy thay đổi DNA bên trong tế bào.

Điều gì sẽ hỏng tiếp theo?

Một nghiên cứu mô hình hóa tính toán mới kết hợp các đường cong sống sót dân số bằng toán học với mô phỏng máy tính về mất tế bào do đột biến trong bốn mô. Nó đưa ra một câu trả lời có điều kiện: sự mất dần tế bào sau các **đột biến soma** có hại cuối cùng có thể trở thành nút thắt, đặc biệt ở não và tim. Đột biến soma là thay đổi DNA mà một tế bào cơ thể mắc phải trong đời. Nó không được truyền qua trứng hay tinh trùng, và phần lớn các thay đổi như vậy không giết tế bào cũng không gây bệnh.

Kết quả dễ được trích dẫn nhất của nghiên cứu là tuổi thọ trung vị mô hình hóa từ **146 đến 194 năm**, tùy cách cho phép các thất bại ở bốn mô phụ thuộc vào nhau. Nhưng đây không phải ước tính con người ngày nay có thể sống bao lâu. Nó không phải kết quả dự đoán của một điều trị. Không người, động vật hay can thiệp chống lão hóa nào được thử nghiệm.

Con số đó chỉ xuất hiện trong một kịch bản được cố ý đẩy đến mức phi thực tế. Điều quan trọng là hiểu kịch bản ấy cho thấy điều gì.



Mô hình loại bỏ gần như mọi quá trình lão hóa tiến triển trước khi hỏi mất tế bào do đột biến sẽ gây ra điều gì. Đây là một thế giới mô hình có điều kiện, không phải kế hoạch điều trị.

The Clean Paper CC BY 4.0

Trước hết, xây một dân số gần như không già đi

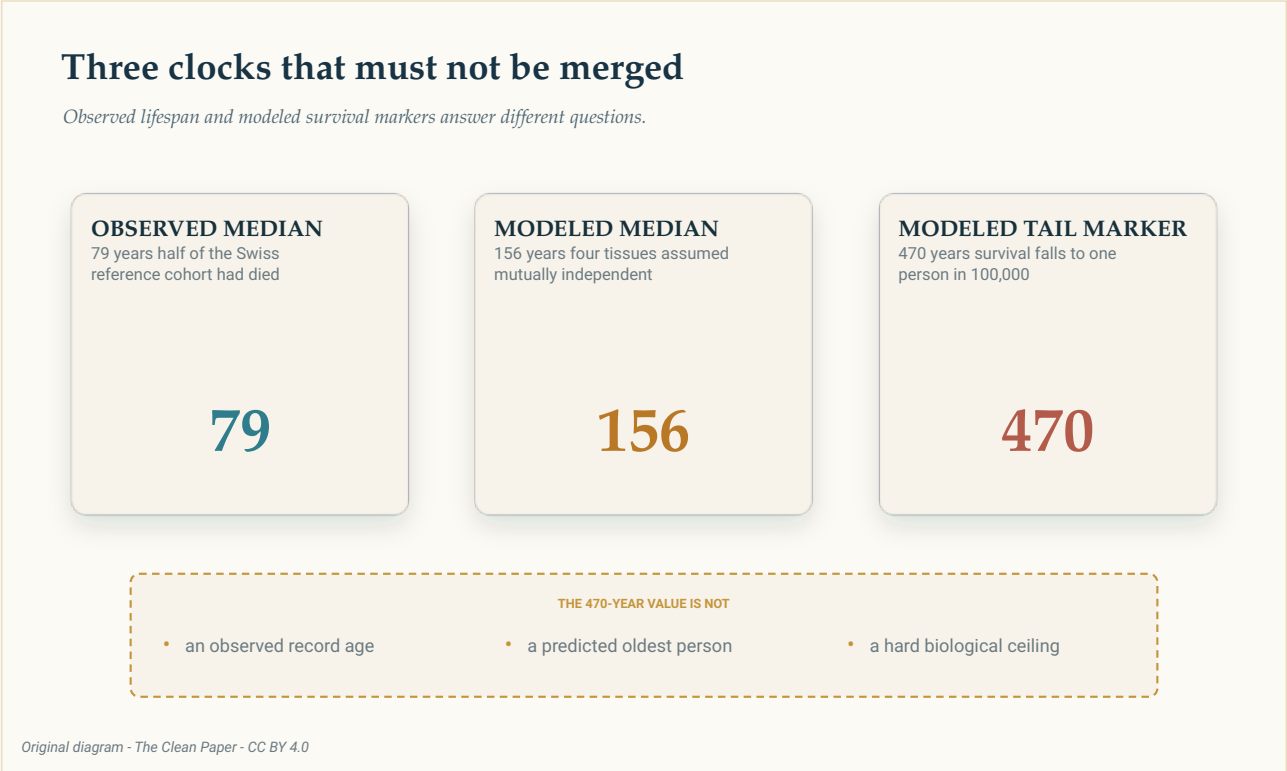
Các tác giả bắt đầu từ dữ liệu tử vong của Thụy Sĩ. Họ "đóng băng" nguy cơ tử vong hằng năm ở mức đo được quanh tuổi 30, rồi giữ mức thấp đó không đổi mãi mãi. Trong đời thực, tử vong tăng mạnh theo tuổi. Trong đường cơ sở này, nó không tăng.

Ngay cả dân số đơn giản hóa này vẫn mất người do **tử vong nền**: mọi nguyên nhân tử vong ngoài quá trình đột biến đang được mô hình hóa. Nhưng vì nguy cơ đó không bao giờ tăng, số học kéo dài tới những khoảng thời gian phi thường. Tuổi thọ còn lại trung vị mô hình hóa là **1.759 năm**. Thời điểm chỉ còn một người sống trên mỗi 100.000 người ban đầu là **29.221 năm**.

Không con số nào là tuyên bố sinh học. Chúng cho thấy điều gì xảy ra khi một nguy cơ hằng năm thấp của tuổi trưởng thành sớm được ngoại suy vô thời hạn.

Bài báo dùng nhiều "đồng hồ" phải được giữ tách biệt:

- **Trung vị quan sát được** trong dân số tham chiếu Thụy Sĩ là 79 năm.
- Kỷ lục tuổi thọ người quan sát được mà bài báo dùng là 122 năm.
- **Trung vị mô hình hóa** là thời điểm một nửa dân số mô phỏng đã chết.
- **"Tối đa" mô hình hóa** của bài không phải người già nhất có thể tồn tại. Nó là thời điểm tỷ lệ sống sót giảm xuống 0,001%, tức còn một người sống trên mỗi 100.000 người bắt đầu.



Tuổi thọ quan sát được, trung vị mô hình hóa và mốc sống sót một trên 100.000 của mô hình trả lời các câu hỏi khác nhau. Mốc 470 năm không phải tuổi kỷ lục được dự đoán hay một trần sinh học cứng.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **Vì sao gọi một người sống sót trên 100.000 là "tối đa"?**
>
> Một mô phỏng có đường cong sống sót trơn có thể không bao giờ đạt chính xác bằng không. Vì vậy các tác giả chọn một phần sống sót rất nhỏ, 0,001%, làm điểm kết thúc thao tác. Điều này cho phép so sánh nhất quán giữa các lần chạy mô hình. Nó không có nghĩa sinh học có một bức tường ở tuổi đó, và cũng không xác định người già nhất có thể có.

Các tế bào khó thay thế trở thành nút thắt sớm

Mô hình tiếp theo thêm mất tế bào do đột biến. Một đột biến chỉ được tính là gây chết khi nó làm hỏng đủ vật liệu di truyền thiết yếu khiến tế bào mất chức năng. Xác suất điều này xảy ra còn bất định và được mô hình hóa chứ không đo trực tiếp cho từng tế bào.

Đầu tiên các tác giả xét hai quần thể **tế bào hậu phân bào**: các tế bào trưởng thành không thường xuyên được thay thế bằng phân chia. Ví dụ của họ là neuron vỏ não và cardiomyocyte, tức tế bào cơ làm tim co bóp.

Khi thêm mất neuron vào nguy cơ nền đã đóng băng, dân số mô hình hóa đạt trung vị **194 năm** và mốc một trên 100.000 ở **557 năm**. Với mất cardiomyocyte, các giá trị là **208 năm** và

868 năm. Thời gian thất bại cơ quan trung vị khi chỉ xét cơ quan, trước khi thêm tử vong nền, khoảng 198 và 212 năm.

Những đầu ra này không cho thấy não hay tim thật có một đồng hồ đếm ngược. Chúng nói rằng bên trong mô hình này, khi gần như mọi vấn đề tiến triển khác đã bị loại bỏ, mất tế bào ở những quần thể ít được thay thế thường xuyên trở nên quan trọng sớm hơn nhiều so với nguy cơ nền hằng định nếu đứng một mình.

Khả năng thay thế làm thay đổi số học

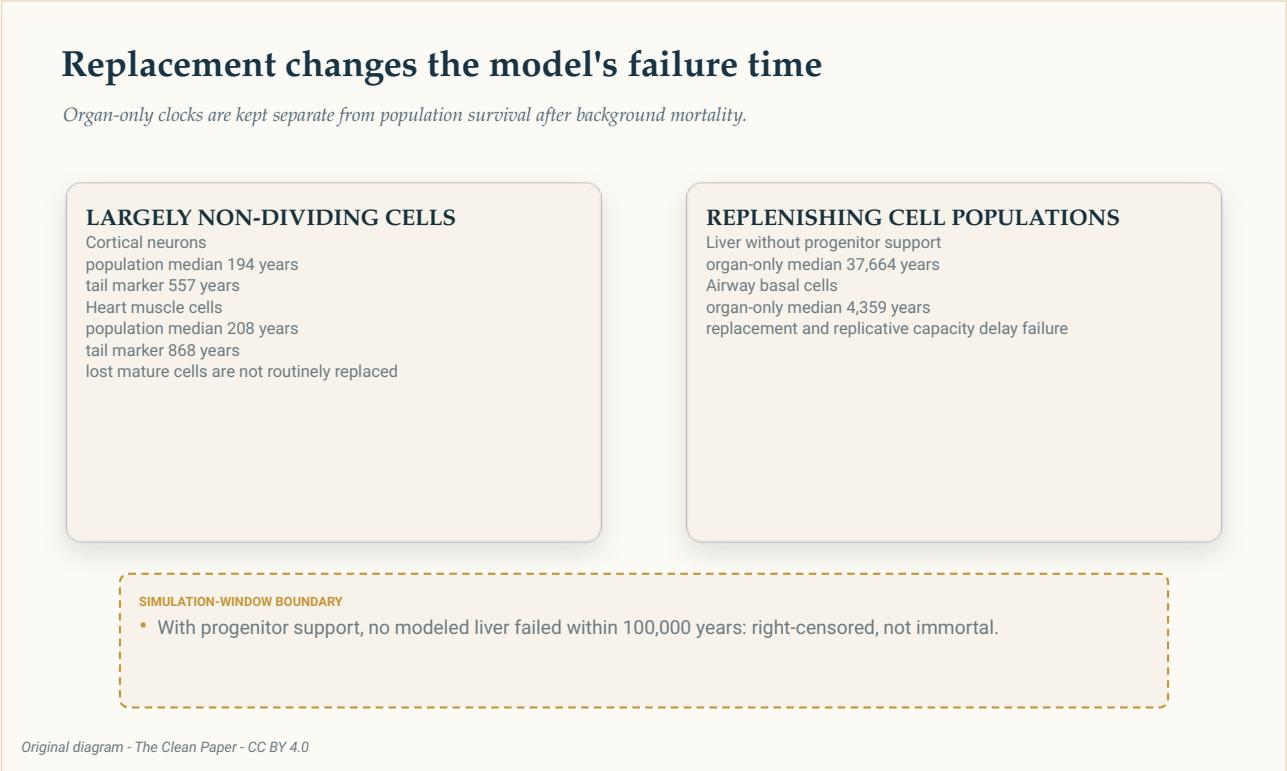
Các mô có tế bào phân chia hành xử khác vì tế bào mất đi có thể được bổ sung.

Với tế bào gan không có hỗ trợ từ quần thể tế bào tiền thân, thời gian trung vị thất bại cơ quan mô hình hóa là **37.664 năm**. Tuy nhiên, sau khi thêm nguy cơ nền đã đóng băng, trung vị dân số giảm lại còn **1.755 năm**, gần với đường cơ sở không lão hóa. Thất bại gan do đột biến xảy ra muộn đến mức tử vong nền chiếm ưu thế trước.

Khi mô hình cho gan một quần thể tiền thân có khả năng bổ sung tế bào, không gan mô phỏng nào đạt ngưỡng thất bại trong **cửa sổ 100.000 năm**. Đó không phải một lá gan bất tử. Đây là kết quả bị kiểm duyệt bên phải: quan sát kết thúc trước khi thất bại mô hình hóa xảy ra.

Tế bào đáy đường hô hấp, giúp bổ sung lớp lót đường thở, đạt trung vị thất bại cơ quan mô hình hóa **4.359 năm** và mốc một trên 100.000 khi chỉ xét cơ quan là **7.617 năm**. Sau khi thêm tử vong nền, trung vị khoảng 1.755 năm và mốc ở đuôi là **7.132 năm**.

Những con số hàng nghìn năm này không phải dự đoán về phổi hay gan. Mô thật trải qua viêm, xơ hóa, tổn thương mạch, ung thư, nhiễm trùng và tương tác với cơ quan khác — tất cả đều không có trong mô hình đã lược bỏ này.



Các tế bào phần lớn không phân chia và các mô có khả năng bổ sung phản ứng khác nhau với mất tế bào trong mô hình. Thời gian thất bại khi chỉ xét cơ quan được giữ tách khỏi sống sót dân số sau khi thêm tử vong nền.

The Clean Paper CC BY 4.0

Bốn mô mô hình hóa cho ra 156 năm chỉ khi giả định độc lập

Sau đó các tác giả kết hợp neuron, cardiomyocyte, hepatocyte và tế bào đáy đường hô hấp. Cơ thể được biểu diễn như một **hệ độ tin cậy**: nếu bất kỳ thành phần cần thiết nào thất bại, sinh vật mô hình hóa thất bại. Nguy cơ nền ở tuổi 30 vẫn được giữ cố định.

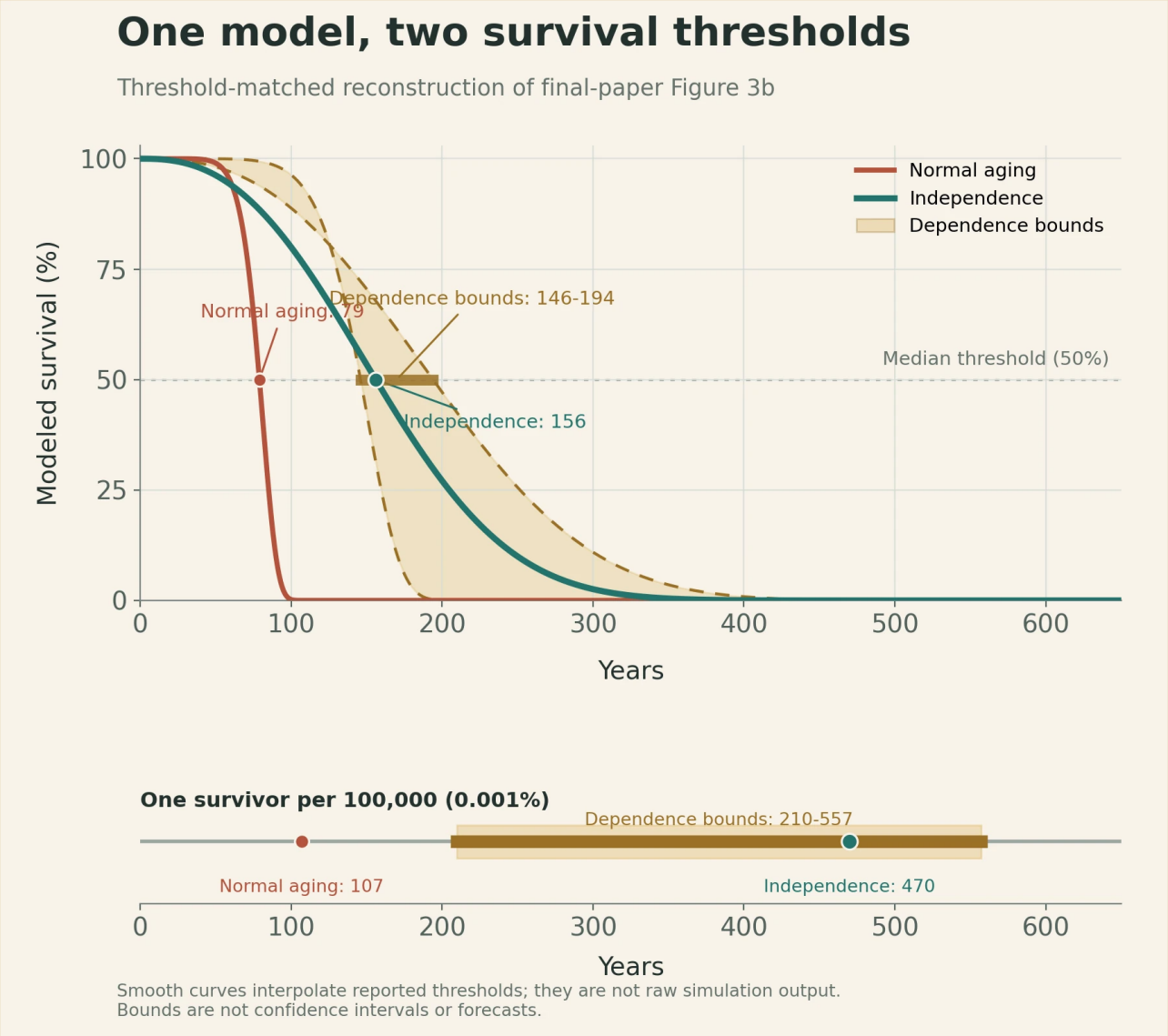
Để kết hợp bốn mô hình mô, các tác giả xem cơ thể như một hệ mắc nối tiếp: sinh vật mô hình hóa chỉ sống khi mọi thành phần mô cần thiết vẫn hoạt động. Trong giả định **độc lập lẫn nhau**, biết một mô thất bại khi nào sẽ không làm thay đổi xác suất thất bại của mô khác, nên bốn xác suất sống sót có thể nhân với nhau. Với giả định đó, tuổi thọ trung vị mô hình hóa là **156 năm**. Mốc một trên 100.000 là **470 năm**.

Độc lập thuận tiện về toán học, nhưng các cơ quan không phải những cỗ máy độc lập. Chúng dùng chung nguồn máu, viêm, hormone, thần kinh và stress toàn thân. Thất bại ở một cơ quan có thể thay đổi điều kiện ở cơ quan khác.

Để cho thấy phụ thuộc chưa biết có thể làm thay đổi kết quả ra sao, các tác giả tính **giới hạn Fréchet**: các giới hạn ngoài về toán học của một đường cong sống sót kết hợp khi biết đường

cong của từng thành phần nhưng không biết sự phụ thuộc giữa chúng. Khoảng trung vị thu được là **146 đến 194 năm**. Khoảng mốc một trên 100.000 là **210 đến 557 năm**.

Các khoảng này không phải khoảng tin cậy quanh một dự báo. Giá trị trên tương ứng với thời điểm thất bại hoàn toàn đồng bộ. Với hơn hai thành phần, giới hạn Fréchet dưới thậm chí có thể không tương ứng với bất kỳ kiểu phân bố chung khả thi nào. Các giới hạn cho thấy câu trả lời có thể dịch chuyển bao nhiêu khi mô hình biết các bộ phận nhưng không biết thất bại của chúng đi cùng nhau thế nào.



Đường màu xanh lục lam là kết quả bốn mô dưới giả định độc lập. Vùng màu hổ phách nối các tái dựng khớp ngưỡng của giới hạn phụ thuộc toán học, còn đường màu gỉ là tham chiếu lão hóa bình thường của bài báo. Vì dữ liệu đường cong nguồn cuối không được công bố, các đường trơn nội suy các điểm cắt 50% và 0,001% được báo cáo; chúng không phải chạy lại mô phỏng. Các giới hạn là giới hạn toán học, không phải khoảng tin cậy hay dự báo.

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

Kết quả độc lập là một trường hợp tham chiếu. Giới hạn phụ thuộc là các giới hạn ngoài toán học, và 300 bộ tham số cho thấy thêm bất định về xác suất một đột biến được giả định sẽ giết tế bào.

The Clean Paper CC BY 4.0

Giới hạn phụ thuộc là gì?

Giả sử bốn thành phần đều có xác suất đã biết là vẫn hoạt động ở một thời điểm, nhưng ta không biết chúng có xu hướng thất bại cùng nhau hay không. Giới hạn Fréchet cho khoảng rộng nhất được toán học cho phép của kết quả kết hợp mà không cần chọn một kiểu phụ thuộc cụ thể. Chúng là hàng rào quanh thông tin còn thiếu, không phải thanh sai số từ các quan sát người lặp lại.

Xác suất đột biến gây chết là một bất định lớn

Một đầu vào mô hình đặc biệt khó là xác suất một đột biến mới sẽ gây chết tế bào.

Phần bổ sung chạy lại phân tích trên **300 bộ tham số**. Với cả đột biến thay đổi một nucleotide và chèn/xóa ngắn, xác suất giả định một đột biến giết tế bào có cùng giới hạn dưới là **1,94 x 10^-7**. Giới hạn trên theo loại tế bào là **2,25 x 10^-4** cho neuron, **1,08 x 10^-4** cho cardiomyocyte, **1,02 x 10^-4** cho hepatocyte, **1,60 x 10^-4** cho tế bào tiền thân gan và **1,77 x 10^-4** cho tế bào đáy đường thở. Các giá trị được lấy mẫu độc lập trên thang logarit, nên có thể thay đổi theo nhiều bậc độ lớn chứ không chỉ vài phần trăm.

Thay đổi các đầu vào bất định đó làm một số tuổi thất bại mô thay đổi theo hệ số khoảng 10

đến 100. Dù vậy, mọi bộ tham số được thử đều giữ cùng thứ tự tổng quát: mô không phân chia trở nên bị giới hạn bởi đột biến sớm hơn mô có khả năng bổ sung. Thứ tự ổn định đó hỗ trợ so sánh giữa các loại mô, nhưng không cho biết ước tính tuổi thọ chính xác nào là đúng.

Phân tích độ nhạy trả lời câu hỏi “kết luận có còn khi đầu vào bất định thay đổi không?”. Nó không tiết lộ giá trị đầu vào nào là thật.

Mô hình loại bỏ sinh học mà bình thường sẽ xuất hiện trước

Kịch bản chỉ bao gồm bốn quần thể tế bào. Nó xem đột biến gây chết như các sự kiện độc lập ở cấp tế bào và mô tả thất bại cơ quan bằng các ngưỡng quần thể được chọn. Nó bỏ qua rối loạn chức năng dưới ngưỡng gây chết, nơi tế bào vẫn sống nhưng hoạt động kém. Nó bỏ qua sự mở rộng của các clone bị tổn thương lấn át tế bào khỏe. Nó đơn giản hóa tương tác giữa các cơ quan.

Ung thư cũng được đặt sang một bên. Mô hình giả định các biến đổi ác tính bị giám sát miễn dịch loại bỏ, nên ung thư không tăng theo tuổi. Các vòng phản hồi viêm, nội tiết, mạch máu và thần kinh tiến triển đều vắng mặt.

Còn một vấn đề phản thực tế sâu hơn. Tỷ lệ đột biến được ước tính từ mô thật bên trong các cơ thể thật đang lão hóa. Nhưng sau đó mô hình đặt các tỷ lệ đó vào một cơ thể nơi stress oxy hóa và các quá trình lão hóa tiến triển khác đã bị loại bỏ. Không có quần thể nào tồn tại để có thể kiểm chứng trực tiếp tiền đề kết hợp đó.

Thêm các cách thất bại bị bỏ qua chỉ có thể khiến một giới hạn trên đề xuất đến sớm hơn. Nó sẽ không làm các tuổi được báo cáo dễ đạt hơn.

Những con số lớn thật sự dùng để làm gì

Đọc theo chiều thuận, bài báo có vẻ đi từ 1.759 năm xuống 156. Đọc ngược lại, mục đích trở nên rõ hơn.

Đường cơ sở 1.759 năm cố ý phi lý. Nó thiết lập một thế giới nơi tuổi không còn làm tăng phần lớn nguy cơ. Mất tế bào do đột biến trong não và tim mô hình hóa sau đó kéo thế giới ấy trở lại một khoảng vẫn cao hơn tuổi thọ người quan sát được nhưng thấp hơn rất nhiều so với đường cơ sở nhân tạo.

Khoảng cách đó hỗ trợ một ý tưởng hẹp: tích lũy đột biến soma vẫn có thể là một ràng buộc đáng kể ngay cả nếu nhiều quá trình lão hóa tiến triển khác biến mất. Nó không chứng minh đột biến là nguyên nhân duy nhất của lão hóa. Nó không nói loại bỏ đột biến sẽ mang lại các tuổi được báo cáo. Nghiên cứu không mô hình hóa một can thiệp, cũng không mô hình hóa tác

hại hay đánh đổi của việc thay đổi tỷ lệ đột biến.

Giá trị của bài toán không phải lời hứa về tuổi thọ cực dài. Nó là cách hỏi những thất bại nào còn lại sau khi các thất bại hiển nhiên đã bị loại bỏ.

Tóm tắt gọn

Nghiên cứu này dùng mô hình nhân khẩu học và độ tin cậy mô để hỏi mất tế bào do đột biến có thể giới hạn tuổi thọ ra sao trong một thế giới phản thực tế nơi gần như mọi quá trình lão hóa tiến triển khác đã bị loại bỏ. Tử vong nền được đóng băng mãi ở mức tuổi 30 của Thụy Sĩ đương đại. Chỉ bốn quần thể tế bào mô hình hóa được kết hợp, không cho ghép tạng hay can thiệp làm giảm đột biến. Với giả định độc lập, mô hình cho tuổi thọ trung vị 156 năm và mốc sống sót một trên 100.000 là 470 năm. Khi các tác giả cho phép mọi quan hệ toán học có thể giữa các thất bại mô, các giới hạn ngoài mở rộng các giá trị thành 146–194 và 210–557 năm. Neuron và tế bào cơ tim trở thành nút thắt sớm hơn các quần thể gan và đường thở trong mô hình. Đây là đầu ra mô phỏng có điều kiện, không phải giới hạn quan sát của con người, dự báo điều trị hay bằng chứng con người có thể sống tới các tuổi đó.

Đánh giá thẳng thắn

Bài báo cho thấy gì: Trong một mô hình cố tình lược bỏ rất nhiều sinh học, mất tế bào do đột biến ở các tế bào phần lớn không phân chia trở thành nút thắt quan trọng sớm hơn nhiều so với nguy cơ tử vong nền thấp bị đóng băng. Đầu ra chính xác phụ thuộc mô hình cơ quan, giả định phụ thuộc và tham số xác suất đột biến gây chết.

Điều hữu ích nhưng có điều kiện: Trung vị tích hợp là 156 năm dưới giả định độc lập lẫn nhau. Với cùng các đường cong thành phần nhưng phụ thuộc chưa biết, giới hạn ngoài toán học cho 146–194 năm. Mốc một trên 100.000 của mô hình là 470 năm dưới độc lập và 210–557 qua các giới hạn.

Điều nó không cho thấy: Con người có thể sống tới 194 hay 557 năm; các tuổi đó là giới hạn sinh học cứng; đột biến soma là nguyên nhân duy nhất của lão hóa; bất kỳ điều trị nào có thể loại các quá trình lão hóa khác; hay giảm đột biến sẽ tạo ra kết quả mô hình hóa.

Hạn chế chính: Bốn quần thể tế bào đại diện cho toàn cơ thể; tử vong nền bị đóng băng ở tuổi 30 mãi mãi; ung thư và các cơ chế lão hóa tiến triển khác bị loại bằng giả định; tương tác cơ quan được đơn giản hóa; tỷ lệ đột biến lấy từ mô thật đang lão hóa; nhiều ngưỡng thất bại và xác suất gây chết là lựa chọn mô hình; và phản thực tế trung tâm không thể được kiểm tra trong một quần thể người tương đương.

Một độc giả phổ thông nên tin cậy đến mức nào? Tin cao rằng các con số được báo cáo đi theo đúng mô hình và lựa chọn tham số đã nêu. Tin vừa phải vào tương phản định tính giữa mô không phân chia và mô bổ sung trong các giả định đó. Tin rất thấp rằng bất kỳ con số tuổi

nào trong tiêu đề dự đoán tuổi thọ người có thể đạt được.

Nguồn

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