



The CLEAN PAPER

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

Modelis izslēdza gandrīz visus progresējošos novecošanās procesus. Somatiskās mutācijas tomēr pielika punktu domu eksperimentam

Modelis nesaka, ka cilvēki var nodzīvot līdz 194 gadiem. Tas fiksē fona mirstību 30 gadu vecuma līmenī, izslēdz gandrīz visus citus progresējošos novecošanās mehānismus un jautā, kad mutāciju izraisīts šūnu zudums četros modelētajos audos izraisītu atteici. Lielie skaitļi ir nosacīti modeļa rezultāti, nevis sasniedzami vecumi vai terapijas prognozes.

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

Modelis izslēdza gandrīz visus progresējošos novecošanās procesus. Somatiskās mutācijas tomēr pielika punktu domu eksperimentam

Iedomājieties cilvēka ķermeni, kurā gandrīz visi pazīstamie novecošanās procesi ir izslēgti. Asinsvadi ar gadiem nepasliktinās. Proteīni pakāpeniski nezaudē kvalitāti. Iekaisums, vēzis un citas ar vecumu saistītas atteices nekļūst biežākas. Neviens orgāns netiek transplantēts, un neviena terapija nepalēnina DNS izmaiņu uzkrāšanos šūnās.

Kas sabojātos nākamais?

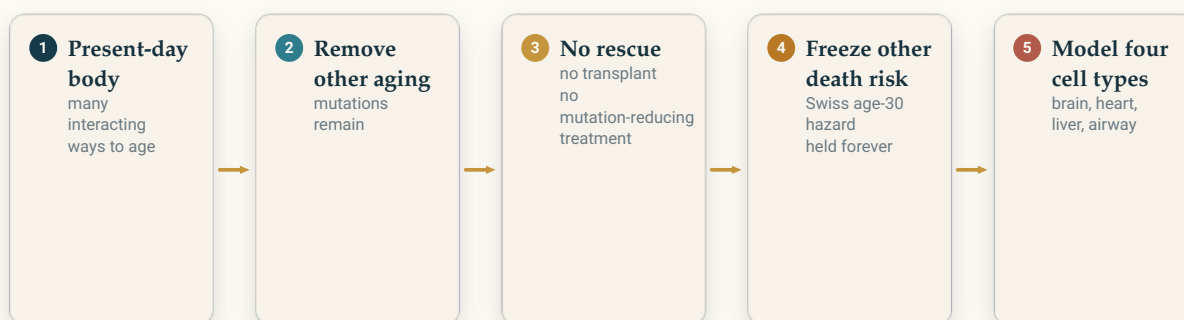
Jauns skaitliskās modelēšanas pētījums apvieno matemātiskas populācijas izdzīvošanas liknes ar datorsimulācijām par mutāciju izraisītu šūnu zudumu četros audos. Tas sniedz vienu nosacītu atbildi: pakāpenisks šūnu zudums pēc kaitīgām **somatiskām mutācijām** galu galā varētu kļūt par ierobežojošu posmu, īpaši smadzenēs un sirdī. Somatiska mutācija ir DNS izmaiņa, ko dzīves laikā iegūst viena ķermeņa šūna. Tā netiek pārmantota caur olšūnu vai spermatozoīdu, un vairums šādu izmaiņu ne nogalina šūnu, ne izraisa slimību.

Pētījuma visuzkrītošākais rezultāts ir modelēta mediāna **146 līdz 194 gadi**, atkarībā no tā, kā četru audu atteicēm ļauj būt savstarpēji atkarīgām. Taču tas nav novērtējums tam, cik ilgi cilvēki šodien var dzīvot. Tas nav paredzēts kādas terapijas rezultāts. Netika pārbaudīts neviens cilvēks, dzīvnieks vai pretnovecošanās ieviešana.

Šis skaitlis pieder apzināti neiespējamai pasaulei. Šīs pasaules saprašana arī ir rezultāts.

The large lifespan numbers begin inside an impossible world

Each removal is a model assumption, not a medical step.



CONDITIONAL MODEL WORLD

- no person, animal or anti-aging intervention was tested
- the output cannot be read as a treatment forecast

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

Modelis izslēdz gandrīz visus progresējošos novecošanās procesus, pirms jautā, ko darītu mutāciju izraisīts šūnu zudums. Tā ir nosacīta modeļa pasaule, nevis ārstēšanas plāns.

The Clean Paper CC BY 4.0

Vispirms uzbūvē populāciju, kas gandrīz nenoveco

Autori sāka ar mirstības datiem no Šveices. Viņi ikgadējo nāves risku fiksēja līmenī, kāds izmērīts ap 30 gadu vecumu, un pēc tam šo zemo risku saglabāja nemainīgu uz visiem laikiem. Reālajā dzīvē mirstība ar vecumu strauji aug. Šajā bāzes scenārijā — ne.

Pat šī vienkāršotā populācija joprojām zaudē cilvēkus **fona mirstības** dēļ: visu nāves cēloņu dēļ, kas nav modelētais mutāciju process. Taču, tā kā šis risks nekad nepieaug, aritmētika aizstiepjās līdz ārkārtīgi lieliem laikiem. Modelētā atlikušā dzīves ilguma mediāna ir **1 759 gadi**. Punkts, kurā no katriem 100 000 sākotnējās populācijas cilvēku dzīvs palicis tikai viens, pienāk pēc **29 221 gada**.

Neviens no šiem skaitļiem nav bioloģisks apgalvojums. Tie rāda, kas notiek, ja zemu agrīna pieaugušā vecuma gada risku ekstrapolē bezgalīgi.

Darbs izmanto vairākus laika rādītājus, kurus nedrīkst sajaukt:

- **Novērotā mediāna** izmantotajā Šveices atskaites populācijā bija 79 gadi.
- Darbā izmantotais novērotais cilvēka ilgmūžības rekords bija 122 gadi.
- **Modelēta mediāna** ir laiks, līdz kuram mirusi puse simulētās populācijas.
- Darba modelētais **maksimums** nav vecākais iespējamais cilvēks. Tas ir brīdis, kad izdzīvošana nokrīt līdz 0,001% — vienam izdzīvojušajam uz katriem 100 000 sākumā esošo cilvēku.

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

Novērots dzīves ilgums, modelēta mediāna un modelēts viena no 100 000 izdzīvošanas sliekšnis atbild uz dažādiem jautājumiem. 470 gadu sliekšnis nav prognozēts rekorda vecums vai stingra bioloģiska robeža.

The Clean Paper CC BY 4.0

Kāpēc vienu izdzīvojušo no 100 000 saukt par „maksimumu”?

Simulācija ar gludu izdzīvošanas līkni var nekad nerasniegt precīzi nulli. Tāpēc autori izvēlējās ļoti mazu izdzīvojušo daļu — 0,001% — kā operacionālu beigu punktu. Tas ļauj konsekventi salīdzināt dažādus modeļa skrējienus. Tas nenozīmē, ka bioloģijā pie šī vecuma ir siena, un nenosaka vecāko iespējamo individu.

Šūnas, kas sevi grūti aizvieto, kļūst par agrīno ierobežojošo posmu

Nākamais modelis pievieno mutāciju izraisītu šūnu zudumu. Mutācija tiek uzskatīta par letālu tikai tad, ja tā sabojā pietiekami daudz būtiska ģenētiskā materiāla, lai šūna kļūtu nefunkcionāla. Varbūtība, ka tas notiks, ir nenoteikta un tiek modelēta, nevis izmērīta katrai šūnai.

Autori vispirms aplūkoja divas **postmitotisku šūnu** populācijas: nobriedušas šūnas, kuras ikdienā netiek regulāri aizvietotas ar dalīšanos. Viņu piemēri bija kortikālie neironi un kardiomiocīti — muskuļu šūnas, kas liek sirdij sarauties.

Pievienojot neironu zudumu fiksētajam fona riskam, modelētā populācija sasniedza mediānu **194**

gadi un viena no 100 000 sliekšni pie **557 gadiem**. Ar kardiomiocītu zudumu šie skaitļi bija **208 gadi** un **868 gadi**. Tikai orgāna modeļa mediānie atteices laiki pirms fona mirstības pievienošanas bija aptuveni 198 un 212 gadi.

Šie rezultāti neparāda, ka īstās smadzenēs vai sirdī ir atpakaļskaitīšanas pulkstenis. Tie saka, ka šī modeļa iekšienē — kad gandrīz visas citas progresējošās problēmas ir izslēgtas — šūnu zudums populācijās ar mazu ikdienas aizvietošanu kļūst svarīgs daudz agrāk, nekā to darītu tikai nemainīgais fona risks.

Aizvietošana maina aritmētiku

Dalošies audi uzvedas citādi, jo zaudētās šūnas var papildināt.

Aknu šūnām bez progenitoršūnu populācijas atbalsta modelētā orgāna atteices mediāna bija **37 664 gadi**. Tomēr pēc fiksētā fona riska pievienošanas populācijas mediāna nokrita atpakaļ līdz **1 755 gadiem**, tuvu nenovecošanas bāzes scenārijam. Mutāciju izraisīta aknu atteice iestājās tik vēlu, ka fona nāves gadījumi dominēja vispirms.

Kad modelis aknām piešķīra progenitoršūnu populāciju, kas spēj papildināt šūnas, neviena simulētā akna **100 000 gadu logā** nerasniedza atteices sliekšni. Tas nav nemirstīgs orgāns. Tas ir no labās puses cenzēts rezultāts: novērojums beidzās, pirms modelēta atteice notika.

Elpceļu bazālās šūnas, kas palīdz atjaunot elpceļu epitēliju, sasniedza modelētu orgāna atteices mediānu **4 359 gadi** un tikai orgāna viena no 100 000 sliekšni **7 617 gadi**. Pēc fona mirstības pievienošanas mediāna bija aptuveni 1 755 gadi, bet astes sliekšnis — **7 132 gadi**.

Šie tūkstoši gadu nav prognozes par plaušām vai aknām. Reālos audos notiek iekaisums, fibroze, asinsvadu bojājumi, vēzis, infekcijas un mijiedarbība ar citiem orgāniem, kas šajā apzināti „izģērbtajā” modelī nav iekļauti.

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

Lielākoties nedalošas šūnas un atjaunojami audi uz modelētu šūnu zudumu reaģē atšķirīgi. Tikai orgānu atteices laiki tiek turēti atsevišķi no populācijas izdzīvošanas pēc fona mirstības pievienošanas.

The Clean Paper CC BY 4.0

Četri modelēti audi dod 156 gadus tikai pie neatkarības pieņēmuma

Tālāk autori apvienoja neironus, kardiomiocītus, hepatocītus un elpceļu bazālās šūnas. Ķermenis tika modelēts kā **sistēma, kurā jādarbības visiem nepieciešamajiem komponentiem**: ja kāds no tiem atteica, atteica arī modelētais organisms. Fiksētais 30 gadu vecuma fona risks palika spēkā.

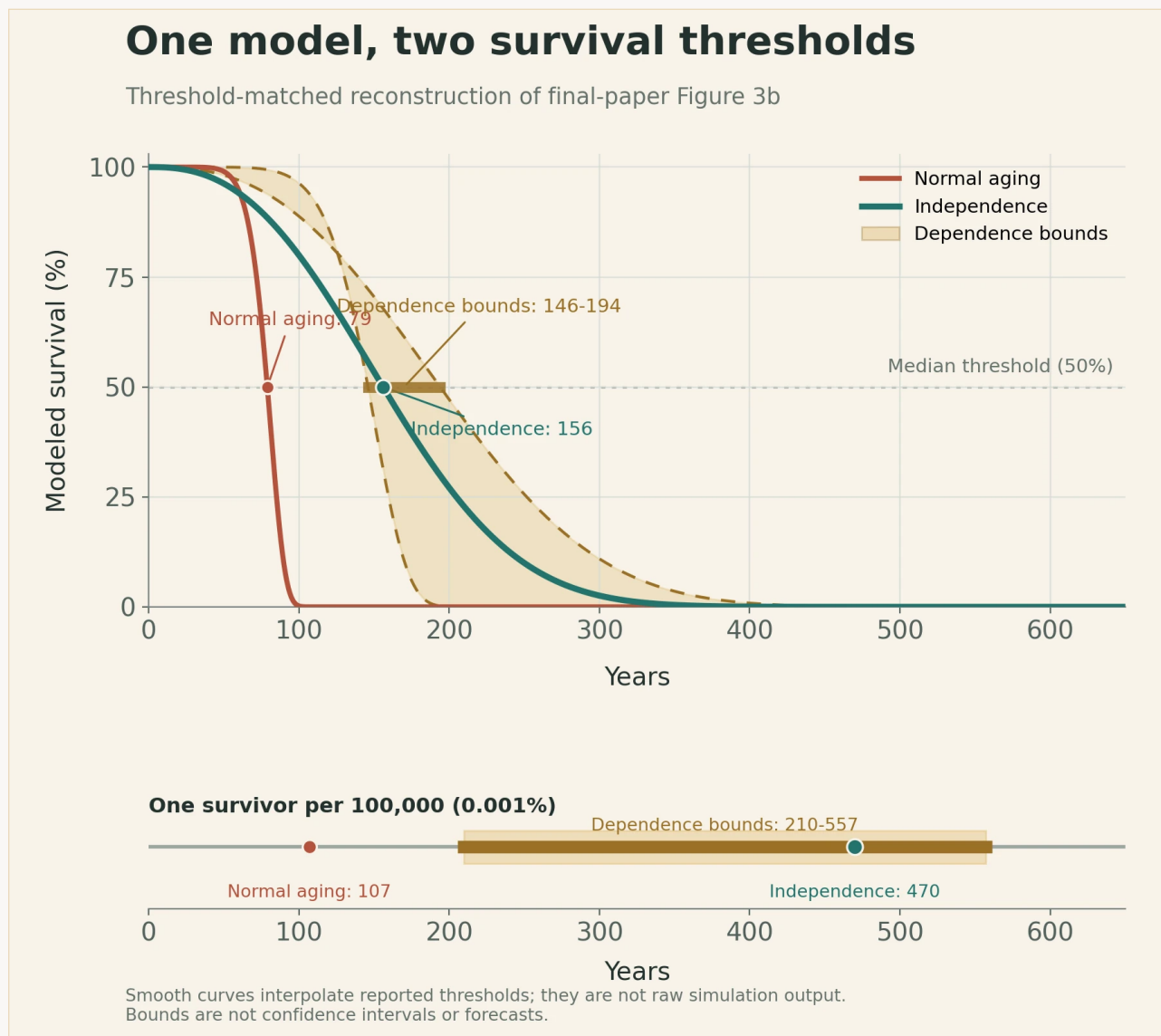
Lai apvienotu četrus audu modeļus, autori ķermeni traktēja kā virknes sistēmu: modelētais organisms izdzīvoja tikai tik ilgi, kamēr darbojās visi nepieciešamie audu komponenti. Ja audu atteices pieņem par **savstarpēji neatkarīgām**, zināšanas par viena audu komponenta atteici nemainītu cita atteices varbūtību. Tad četras izdzīvošanas varbūtības varēja sareizināt. Ar šo pieņēmumu modelētā dzīves ilguma mediāna bija **156 gadi**. Viena no 100 000 sliekšnis bija **470 gadi**.

Neatkarība ir matemātiski ērta, taču orgāni nav neatkarīgas mašīnas. Tie koplieto asinsriti, iekaisuma procesus, hormonus, nervu sistēmu un sistēmisku stresu. Viena orgāna atteice var mainīt apstākļus citā.

Lai parādītu, ko var darīt nezināma atkarība, autori aprēķināja **Frēšē robežas**: matemātiskas ārējās robežas kombinētai izdzīvošanas liknei gadījumā, kad katra komponenta izdzīvošanas likne ir

zināma, bet to savstarpējā atkarība nav. Iegūtais mediānas diapazons bija **146 līdz 194 gadi**. Viena no 100 000 diapazons bija **210 līdz 557 gadi**.

Šie diapazoni nav prognozes ticamības intervāli. Augšējā vērtība atbilst perfekti saskaņotiem atteices laikiem. Vairāk nekā divu komponentu gadījumā apakšējā Frēšē robeža pat var neatbilst nevienam faktiski sasniedzamam kopīgam atteices modelim. Robežas rāda, cik daudz atbilde var mainīties, ja modelis zina atsevišķās daļas, bet nezina, kā to atteices ceļo kopā.



Zilganajā līkne ir četru audu rezultāts pie neatkarības pieņēmuma. Dzintara krāsas apvalks savieno sliekšņiem pieskaņotas matemātiskās atkarības robežu rekonstrukcijas, bet rūsas krāsas līkne rāda darba parastas novecošanās atskaiti. Tā kā gala avota līkņu dati nav publicēti, gludās līnijas interpolē ziņotos 50% un 0,001% šķērsojumus; tās nav atkārtoti palaista simulācija. Robežas ir matemātiski limiti, nevis ticamības intervāli vai prognozes.

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

Neatkarības rezultāts ir viens atskaides gadījums. Atkarības robežas ir matemātiski ārējie limiti, bet 300 parametru kopas rāda papildu nenoteiktību tajā, cik bieži mutācija tiek pieņemta par šūnai letālu.

The Clean Paper CC BY 4.0

Kas ir atkarības robeža?

Pieņemsim, ka četriem komponentiem katram ir zināma varbūtība noteiktā brīdī joprojām darboties, bet mēs nezinām, vai tie mēdz atteikt kopā. Frēšē robežas dod visplašāko matemātiski atļauto kombinētā rezultāta diapazonu, neizvēloties konkrētu atkarības struktūru. Tās ir norobežojošas līnijas ap trūkstošu informāciju, nevis kļūdu joslas no atkārtotiem cilvēku novērojumiem.

Letālas mutācijas varbūtība ir liela nenoteiktība

Viens modeļa ievades lielums ir īpaši grūts: varbūtība, ka jauna mutācija šūnai būs letāla.

Papildmateriāls analīzi atkārtoja **300 parametru kopām**. Gan viena burta mutācijām, gan īsām insercijām vai delēcijām pieņemtajai varbūtībai, ka viena mutācija nogalina šūnu, bija kopīga apakšējā robeža **$1,94 \times 10^{-7}$** . Šūnu tipam specifiskās augšējās robežas bija **$2,25 \times 10^{-4}$** neironiem, **$1,08 \times 10^{-4}$** kardiomiocītiem, **$1,02 \times 10^{-4}$** hepatocītiem, **$1,60 \times 10^{-4}$** aknu progenitoršūnām un **$1,77 \times 10^{-4}$** elpceļu bazālajām šūnām. Vērtības tika neatkarīgi izvēlētas logaritmiskā skalā, tāpēc tās varēja atšķirties par kārtām, nevis dažiem procentiem.

Mainot šos nenoteiktos ievades lielumus, dažu audu atteices vecumi mainījās aptuveni 10 līdz 100

reižu. Tomēr visās pārbaudītajās parametru kopās saglabājās viens un tas pats plašais secīgums: nedalošies audi kļuva mutāciju ierobežoti agrāk nekā atjaunojami audi. Šī stabilā secība atbalsta salīdzinājumu starp audu tipiem, taču nepasaka, kurš precīzais dzīves ilguma novērtējums ir pareizs.

Jutīguma analīze atbild uz jautājumu: „Vai secinājums saglabājas, kad nenoteiktie ievades lielumi mainās?” Tā neatklāj, kura ievades vērtība ir patiesa.

Modelis izslēdz bioloģiju, kas parasti piekļauvētu pirmā

Scenārijs ietver tikai četras šūnu populācijas. Tas letālas mutācijas traktē kā neatkarīgus notikumus šūnu līmenī un orgāna atteici apraksta ar izvēlētiem populācijas sliekšņiem. Tas neiekļauj subletālu disfunkciju, kad šūna izdzīvo, bet darbojas slikti. Tas neiekļauj bojātu klonu izplešanos, kuri izkonkurē veselas šūnas. Tas vienkāršo orgānu savstarpējo mijiedarbību.

Atlikts malā ir arī vēzis. Modelis pieņem, ka ļaundabīgas transformācijas tiek iznīcinātas ar imūno uzraudzību, tāpēc vēža biežums ar vecumu nepieaug. Nav progresējošu iekaisuma, endokrīno, asinsvadu un nervu sistēmas atgriezenisko saišu.

Ir arī dziļāka kontrfaktuāla problēma. Mutāciju ātrumi tika novērtēti no reāliem audiem reālos novecojošos ķermeņos. Pēc tam modelis šos ātrumus ievieto ķermenī, kur oksidatīvais stress un citi progresējošie novecošanās procesi ir izslēgti. Nav populācijas, kurā šo kombinēto pieņēmumu varētu tieši validēt.

Pievienojot izlaistos atteices ceļus, piedāvātā augšējā robeža varētu pienākt tikai agrāk. Tas nepadarītu ziņotos vecumus vieglāk sasniedzamus.

Kam lielie skaitļi patiesībā ir domāti

Lasot uz priekšu, darbs šķiet virzāms no 1 759 gadiem lejup līdz 156. Lasot atpakaļ, tā mērķis kļūst skaidrāks.

1 759 gadu bāzes scenārijs ir apzināti absurds. Tas izveido pasauli, kurā vecums vairs nepalielina vairumu risku. Mutāciju izraisīts zudums modelētajās smadzenēs un sirdī pēc tam šo pasauli ievēl atpakaļ diapazonā, kas joprojām ir ārpus novērotās cilvēku izdzīvošanas, bet daudz zem mākslīgā bāzes scenārija.

Šī starpība atbalsta šauru ideju: somatisko mutāciju uzkrāšanās varētu palikt nozīmīgs ierobežojums pat tad, ja daudzi citi progresējošie novecošanās procesi izzustu. Tas neparāda, ka mutācijas ir vienīgais novecošanās cēlonis. Tas nesaka, ka mutāciju izslēgšana dotu ziņotos vecumus. Pētījums nemodelē ne iekļaušanos, ne iespējamo kaitējumu un kompromisus, mainot mutāciju ātrumu.

Eksperimenta vērtība nav solījums par ārkārtēju mūža garumu. Tas ir veids, kā pajautāt, kuras atteices paliek, kad acīmredzamās ir izņemtas.

Īss kopsavilkums

Šis pētījums izmantoja demogrāfisku modeli un audu atteices modeli, lai jautātu, kā mutāciju izraisīts šūnu zudums varētu ierobežot dzīves ilgumu kontrfaktuālā pasaulē, kur gandrīz visi citi progresējošie novecošanās procesi ir izslēgti. Fona mirstība uz visiem laikiem tika fiksēta mūsdienu Šveices 30 gadu vecuma līmenī. Tika apvienotas tikai četras modelētas šūnu populācijas, un netika pieļauta transplantācija vai mutācijas samazinoša iejaukšanās. Pieņemot neatkarību, modelis deva mediāno dzīves ilgumu 156 gadi un viena izdzīvojušā no 100 000 sliekšni 470 gadi. Kad autori atļāva jebkādas matemātiski iespējamās attiecības starp audu atteicēm, ārējās robežas paplašināja šīs vērtības līdz 146–194 un 210–557 gadiem. Neironi un sirds muskuļa šūnas kļuva par agrākiem ierobežojošiem posmiem nekā modelētās aknu un elpceļu populācijas. Tie ir nosacīti simulācijas rezultāti, nevis novērotas cilvēka robežas, terapijas prognozes vai pierādījums, ka cilvēki var sasniegt šādus vecumus.

Bez pārspīlējumiem

Ko darbs parāda: Apzināti vienkāršotā modelī mutāciju izraisīts zudums lielākoties nedalošās šūnās kļūst par svarīgu ierobežojošu posmu daudz agrāk nekā fiksētais zemais fona nāves risks. Precīzie rezultāti ir atkarīgi no orgānu modeļa, atkarības pieņēmumiem un letālas mutācijas parametriem.

Kas ir noderīgs, bet nosacīts: Integrētā mediāna pie savstarpējas neatkarības ir 156 gadi. Ar tām pašām komponentu liknēm, bet nezināmu atkarību matemātiskās ārējās robežas dod 146–194 gadus. Modeļa viena no 100 000 sliekšnis ir 470 gadi pie neatkarības un 210–557 gadi robežu diapazonā.

Ko tas neparāda: Ka cilvēki var nodzīvot līdz 194 vai 557 gadiem; ka šie vecumi ir stingras bioloģiskas robežas; ka somatiskās mutācijas ir vienīgais novecošanās cēlonis; ka kāda terapija var izslēgt citus novecošanās procesus; vai ka mutāciju samazināšana radītu modelēto rezultātu.

Galvenie ierobežojumi: Četras šūnu populācijas aizstāj veselu ķermeni; fona mirstība uz visiem laikiem fiksēta 30 gadu vecuma līmenī; vēzis un citi progresējošie novecošanās mehānismi izslēgti pēc pieņēmuma; orgānu mijiedarbība vienkāršota; mutāciju ātrumi nāk no reāliem novecojošiem audiem; vairāki atteices sliekšņi un letālas mutācijas varbūtības ir modeļa izvēles; centrālo kontrfaktuālo scenāriju nav iespējams pārbaudīt līdzvērtīgā cilvēku populācijā.

Cik lielai pārliecībai vajadzētu būt parastam lasītājam? Augstai par to, ka ziņotie skaitļi izriet no norādītā modeļa un parametru izvēles. Mērenai par kvalitatīvo atšķirību starp nedalošiem un atjaunojamiem audiem šo pieņēmumu ietvaros. Ļoti zemai, ka jebkurš virsrakstā minams vecums paredz sasniedzamu cilvēka dzīves ilgumu.

Avoti

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>