The Clean Paper

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

# Mudel eemaldas peaaegu kõik progresseeruvad vananemisprotsessid. Somaatilised mutatsioonid lõpetasid mõtteeksperimendi ikkagi

*Mudel ei ütle, et inimesed võivad elada 194-aastaseks. See külmutab taustsuremuse 30. eluaasta tasemele, välistab peaaegu kõik muud progresseeruvad vananemismehhanismid ja küsib, millal mutatsioonidest põhjustatud rakkude kadu neljas modelleeritud koes rikke tekitaks. Suured arvud on tingimuslikud väljundid, mitte saavutatavad vanused ega raviprognoosid.*

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

# Mudel eemaldas peaaegu kõik progresseeruvad vananemisprotsessid. Somaatilised mutatsioonid lõpetasid mõtteeksperimendi ikkagi

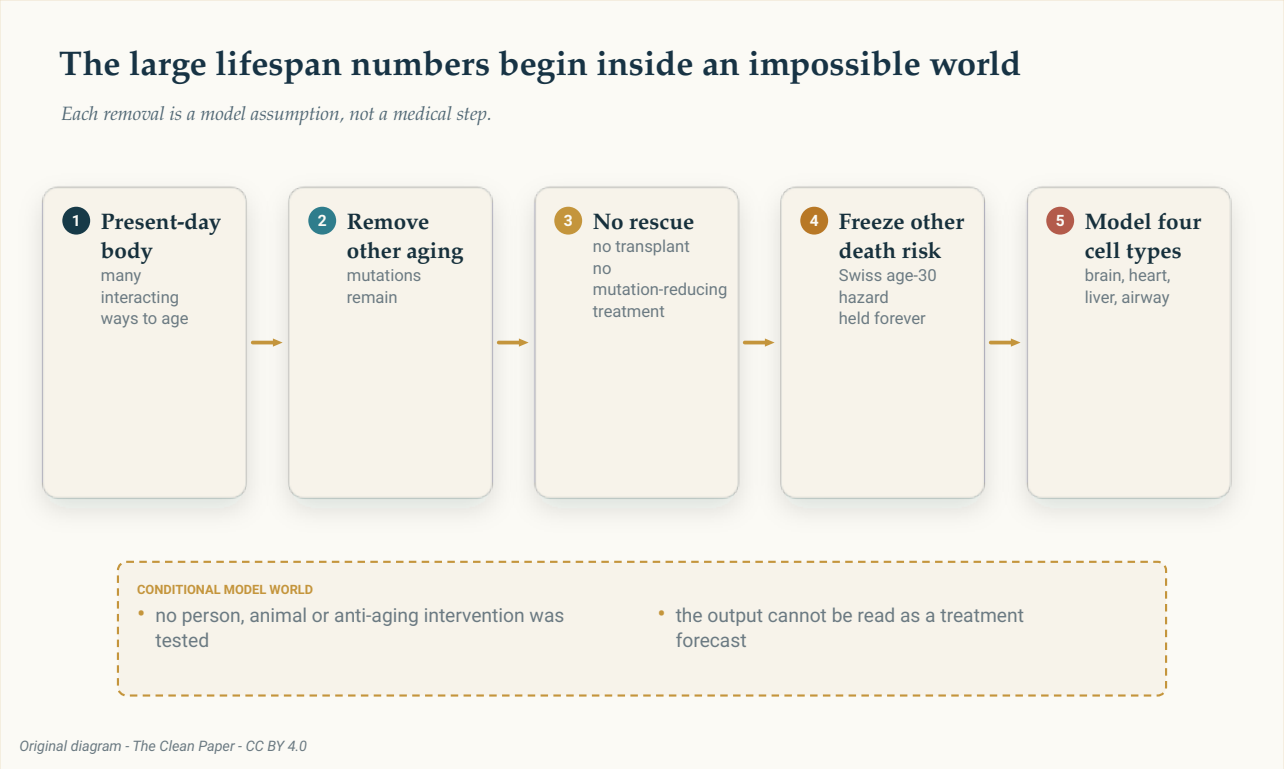
Kujutage ette inimkeha, kus peaaegu kõik tuttavad vananemisprotsessid on välja lülitatud. Veresooned ei halvene järk-järgult. Valgud ei kaota tasapisi kvaliteeti. Põletik, vähk ja muud vanusega seotud rikked ei sagene vanusega. Ühtki elundit ei siirdata ning ükski ravi ei aeglusta DNA muutuste kogunemist rakkudesse.

Mis laguneks järgmisena?

Uus arvutusmudelitel põhinev uuring ühendab populatsiooni matemaatilised ellujäämiskõverad simulatsioonidega, mis kirjeldavad mutatsioonidest põhjustatud rakkude kadu neljas koes. Tulemuseks on üks tingimuslik vastus: kahjulike **somaatiliste mutatsioonide** järel toimuv järkjärguline rakkude kadu võiks lõpuks muutuda pudelikaelaks, eriti ajus ja südames. Somaatiline mutatsioon on DNA muutus, mille üks keharakk elu jooksul omandab. Seda ei pärita munaraku ega seemneraku kaudu ning enamik selliseid muutusi ei tapa rakku ega põhjusta haigust.

Uuringu kõige silmatorkavam tulemus on modelleeritud mediaanne eluiga **146 kuni 194 aastat**, sõltuvalt sellest, millist sõltuvust nelja koe rikete vahel eeldatakse. Kuid see pole hinnang sellele, kui kaua inimesed praegu elada suudavad. See pole ravi ennustatud tulemus. Ühtki inimest, looma ega vananemisvastast sekkumist ei testitud.

See arv pärineb teadlikult ebarealistlikust mudelimaailmast. Uuringu mõte ongi näidata, mida selline maailm mudelis tähendaks.



Mudel eemaldab peaaegu kõik progresseeruvad vananemisprotsessid enne, kui küsib, mida mutatsioonidest põhjustatud rakkude kadu teeks. See on tingimuslik mudelimaailm, mitte raviplaan.

The Clean Paper CC BY 4.0

# Kõigepealt ehita populatsioon, mis peaaegu ei vanane

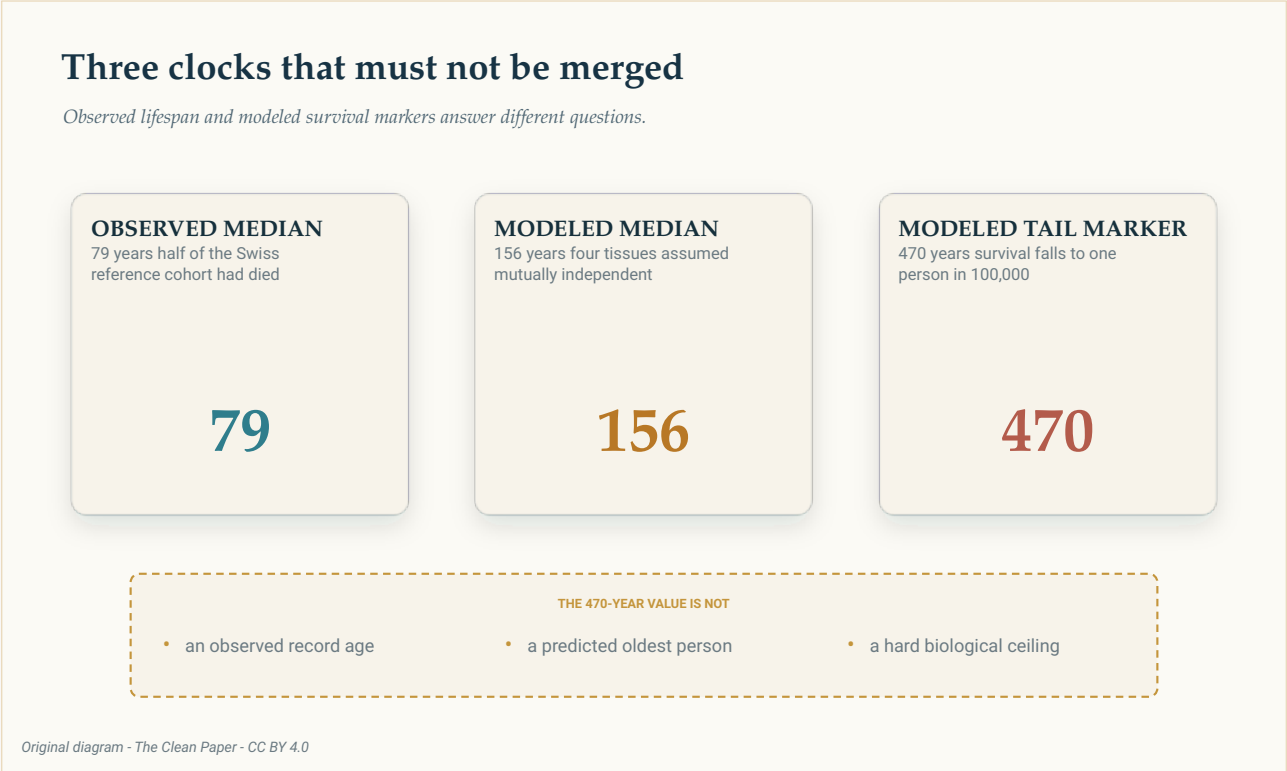
Autorid alustasid Šveitsi suremusandmetest. Nad külmutasid aastase surmariski umbes 30. eluaasta tasemele ja hoidsid seda madalat riski igavesti konstantsena. Päriselus suureneb suremus vanusega järsult. Selles baasstsenaariumis ei suurene.

Isegi see lihtsustatud populatsioon kaotab inimesi **taustsuremuse** tõttu: kõik surmapõhjused väljaspool modelleeritavat mutatsiooniprotsessi. Kuid kuna see risk ei suurene kunagi, venib aritmeetika erakordsete ajavahemikeni. Modelleeritud mediaanne järelejäänud eluiga on **1 759 aastat**. Punkt, kus algpopulatsiooni iga 100 000 inimese kohta on elus vaid üks, saabub **29 221 aasta** järel.

Kumbki arv pole bioloogiline väide. Need näitavad, mis juhtub, kui varase täiskasvanuea madalat aastariski ekstrapoleerida lõputult.

Artikkel kasutab mitut kella, mida ei tohi kokku sulatada:

- Selle Šveitsi võrdluspopulatsiooni **vaadeldud mediaan** oli 79 aastat.
- Artiklis kasutatud vaadeldud inimese pikaealisuse rekord oli 122 aastat.
- **Modelleeritud mediaan** on aeg, milleks pool simuleeritud populatsioonist on surnud.
- Artikli modelleeritud **maksimum** pole vanim võimalik inimene. See on aeg, mil ellujäämus langeb 0,001%-ni ehk ühe ellujäänuni iga 100 000 alustanud inimese kohta.




Vaadeldud eluiga, modelleeritud mediaan ja modelleeritud **1/100 000 ellujäämislävi** vastavad eri küsimustele. 470 aasta lävi ei ole ennustatud rekordvanus ega jäik bioloogiline lagi.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **Miks nimetada üht ellujäänut 100 000-st „maksimumiks"?**
>
> Sujuva ellujäämiskõveraga simulatsioon ei pruugi kunagi täpselt nullini jõuda. Seetõttu valisid autorid operatiivseks lõpp-punktiks väga väikese ellujääva osa, 0,001%. See võimaldab eri mudelijookse ühtmoodi võrrelda. See ei tähenda, et bioloogias on selle vanuse juures sein, ega määra vanimat võimalikku indiviidi.

# Rakud, mis ei saa end kergesti asendada, muutuvad varaseks pudelikaelaks

Järgmine mudel lisab mutatsioonidest põhjustatud rakkude kao. Mutatsioon loetakse letaalseks ainult siis, kui see kahjustab piisavalt olulist geneetilist materjali, et muuta rakk mittetoimivaks. Selle juhtumise tõenäosus on ebakindel ja modelleeritakse, mitte ei mõõdeta iga raku jaoks.

Autorid käsitlesid esmalt kahte **postmitootiliste rakkude** populatsiooni: küpseid rakke, mida jagunemise kaudu tavaliselt ei asendata. Näideteks olid ajukoore neuronid ja kardiomüotsüüdid, südamelihasrakud, mis panevad südame kokku tõmbuma.

Kui külmutatud taustriskile lisati neuronikadu, jõudis modelleeritud populatsioon mediaanini **194**

**aastat** ja **1/100 000 ellujäämisläveni 557 aastat**. Kardiomüotsüütide kao puhul olid väärtused **208 aastat** ja **868 aastat**. Elundipõhised mediaansed rikkeajad enne taustsuremuse lisamist olid umbes 198 ja 212 aastat.

Need väljundid ei näita, et päris ajus või südames tiksub loenduskell. Need ütlevad, et selle mudeli sees, kui peaaegu kõik muud progresseeruvad probleemid on eemaldatud, muutub vähese tavapärase asendusega rakupopulatsioonide kadu oluliseks palju varem kui konstantne taustrisk üksi.

# Asendamine muudab aritmeetikat

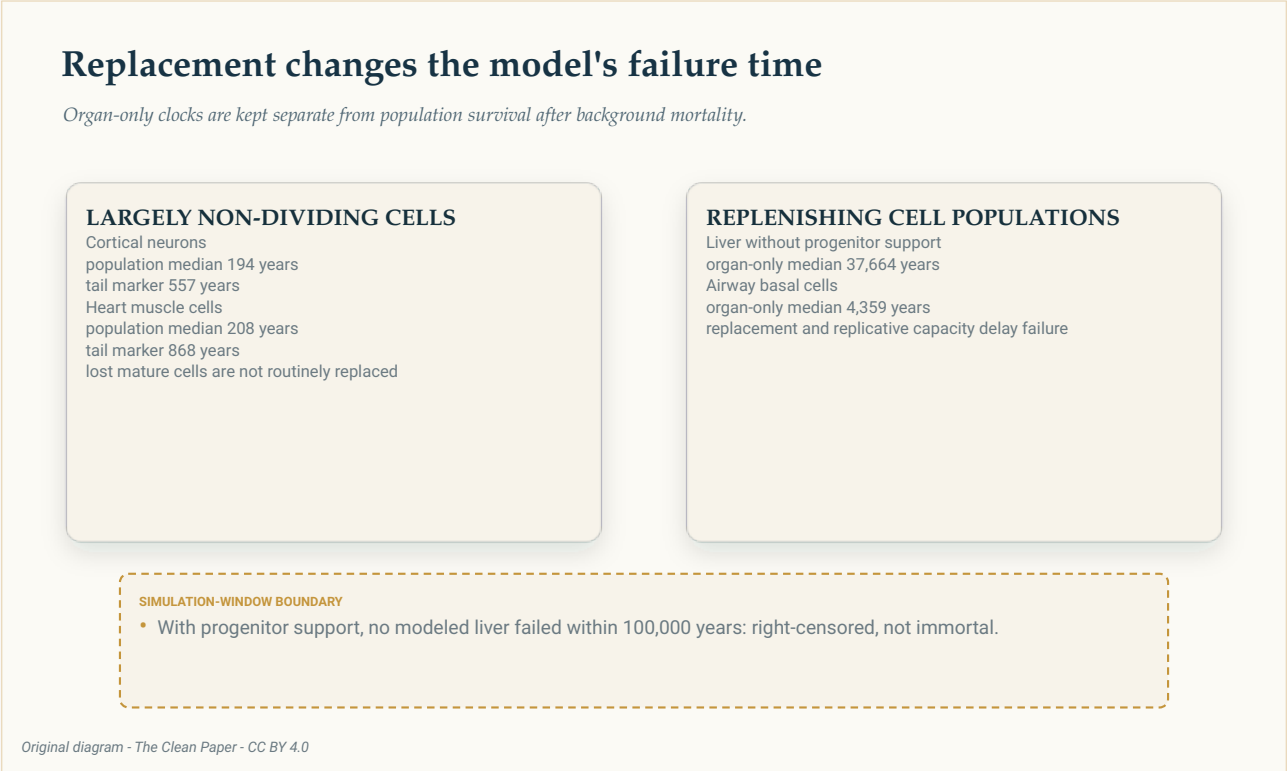
Jagunevad koed käituvad teisiti, sest kaotatud rakke saab täiendada.

Maksarakkude puhul ilma eellasrakkude populatsiooni toeta oli modelleeritud mediaanne elundirikke aeg **37 664 aastat**. Kuid pärast külmutatud taustriski lisamist langes populatsiooni mediaan tagasi **1 755 aastani**, väga lähedale vananemiseta baasstsenaariumile. Mutatsioonidest põhjustatud maksapuudulikkus tekkis nii hilja, et taustsurmad domineerisid enne.

Kui mudel andis maksale rakke täiendava eellasrakkude populatsiooni, ei jõudnud ükski simuleeritud maks **100 000-aastase akna** jooksul rikke lävendini. See ei ole surematu maks. See on parempoolse tsenseerimise tulemus: vaatlus lõppes enne modelleeritud rikke tekkimist.

Hingamisteede basaalrakud, mis aitavad taastada hingamisteede epiteeli, jõudsid modelleeritud mediaanse elundirikke ajani **4 359 aastat** ja elundipõhise **1/100 000 ellujäämisläveni 7 617 aastat**. Pärast taustsuremuse lisamist oli mediaan umbes 1 755 aastat ja saba marker **7 132 aastat**.

Need tuhanded aastad pole ennustused kopsude või maksa kohta. Päris koed kogevad põletikku, fibroosi, veresoontekahjustust, vähki, nakkusi ja koostoimeid teiste elunditega, mida selles paljaks võetud mudelis pole.




Suures osas mittejagunevad rakud ja taastuvad koed reageerivad modelleeritud rakukaole erinevalt. Elundipõhised rikkeajad hoitakse lahus populatsiooni ellujäämisest pärast taustsuremuse lisamist.

The Clean Paper CC BY 4.0

# Neli modelleeritud kudet annavad 156 aastat ainult sõltumatuse eeldusel

Seejärel ühendasid autorid neuronid, kardiomüotsüüdid, hepatotsüüdid ja hingamisteede basaalrakud. Keha käsitleti **jadamisi toimiva süsteemina**: kui mõni vajalik komponent üles ütles, loeti ka modelleeritud organism üles öelnuks. Külmutatud 30-aastase taustrisk jäi alles.

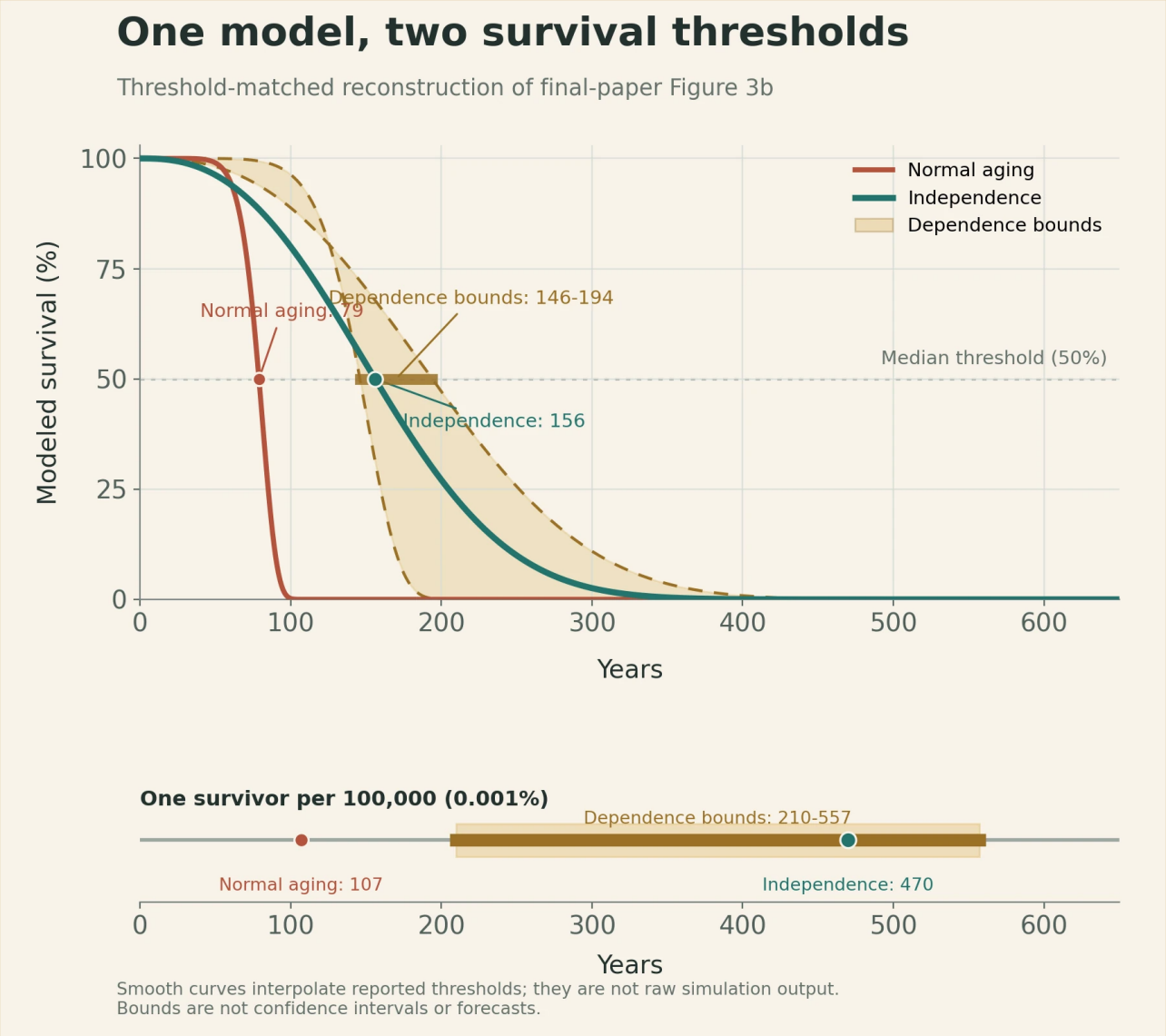
Nelja koemudeli ühendamiseks käsitlesid autorid keha jadamisi süsteemina: modelleeritud organism jäi ellu ainult seni, kuni kõik vajalikud koekomponendid töötasid. **Vastastikuse sõltumatuse** korral ei muudaks ühe koe rikkeaja teadmine teise rikke tõenäosust, seega sai neli ellujäämistõenäosust korrutada. Selle eeldusega oli modelleeritud mediaanne eluiga **156 aastat**. Üks-100 000-st marker oli **470 aastat**.

Sõltumatus on matemaatiliselt mugav, kuid elundid ei ole sõltumatud masinad. Nad jagavad verevarustust, põletikulisi signaale, hormoone, närve ja süsteemset stressi. Ühe rike võib muuta teise tingimusi.

Et näidata, mida tundmatu sõltuvus võib teha, arvutasid autorid **Fréchet' piirid**: matemaatilised välispiirid kombineeritud ellujäämiskõverale olukorras, kus iga komponendi ellujäämiskõver on

teada, kuid nende sõltuvus mitte. Saadud mediaani vahemik oli **146 kuni 194 aastat**. Üks-100 000-st vahemik oli **210 kuni 557 aastat**.

Need vahemikud ei ole prognoosi usaldusvahemikud. Ülemine väärtus vastab täiuslikult joondunud rikkeaegadele. Rohkem kui kahe komponendi puhul ei pruugi alumine Fréchet' piir vastata ühelegi saavutatavale ühisjaotusele. Piirid näitavad, kui palju võib vastus liikuda, kui mudel tunneb osi, kuid mitte seda, kuidas nende rikked koos kulgevad.




Sinakasroheline kõver on nelja koe tulemus sõltumatuse eeldusel. Merevaigukarva ümbris ühendab matemaatiliste sõltuvuspiiride lävenditega sobitatud rekonstruktsioonid, roostepruun kõver annab artikli tavavanemise võrdluse. Kuna lõpliku lähtekõvera andmeid ei avaldatud, interpoleerivad siledad jooned teatatud 50% ja 0,001% ristumiskohti; need pole simulatsiooni uus käivitus. Piirid on matemaatilised piirid, mitte usaldusvahemikud ega prognoosid.

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

Sõltumatuse tulemus on üks võrdlusjuht. Sõltuvuspiirid on matemaatilised välispiirid ning 300 parameetrikomplekti näitavad täiendavat ebakindlust selles, kui sageli eeldatakse mutatsiooni rakku tapvat.

The Clean Paper CC BY 4.0

### Mis on sõltuvuspiir?

Oletame, et nelja komponendi puhul on teada tõenäosus, et need mingil ajahetkel veel töötavad, kuid me ei tea, kas nad kipuvad üles ütlema koos. Fréchet' piirid annavad kombineeritud tulemuse kõige laiema matemaatiliselt lubatud vahemiku ilma konkreetset sõltuvusmustrit valimata. Need on puuduva info kaitsepiirded, mitte korduvatest inimvaatlustest saadud veapiirid.

# Letaalse mutatsiooni tõenäosus on suur ebakindlus

Üks mudelisisend on eriti raske: tõenäosus, et uus mutatsioon on rakule letaalne.

Lisamaterjalis jooksutati analüüs uuesti **300 parameetrikomplektiga**. Nii ühe nukleotiidi mutatsioonide kui ka lühikeste insertsioonide või deletsioonide puhul oli eeldatava ühe mutatsiooni rakku tapva tõenäosuse ühine alumine piir **1,94 x 10^-7**. Rakuspetsiifilised ülemised piirid olid neuronitel **2,25 x 10^-4**, kardiomüotsüütidel **1,08 x 10^-4**, hepatotsüütidel **1,02 x 10^-4**, maksa eellasrakkudel **1,60 x 10^-4** ja hingamisteede basaalrakkudel **1,77 x 10^-4**. Väärtusi valiti sõltumatult logaritmilisel skaalal, seega võisid need erineda suurusjärkude, mitte mõne protsendi võrra.

Nende ebakindlate sisendite muutmine nihutas mõne koe rikkevanuseid ligikaudu 10- kuni 100-

kordselt. Sellegipoolest säilitas iga testitud parameetrikomplekt sama üldise järjestuse: mittejagunevad koed muutusid mutatsioonipiiratuks varem kui taastuvad koed. See stabiilne järjestus toetab koetüüpide võrdlust, kuid ei ütle, milline täpne elueahinnang on õige.

Tundlikkusanalüüs vastab küsimusele „kas järeldus püsib, kui ebakindlad sisendid liiguvad?". See ei paljasta, milline sisendväärtus on tõene.

## Mudel eemaldab bioloogia, mis tavaliselt jõuaks kohale varem

Stsenaarium sisaldab ainult nelja rakupopulatsiooni. See käsitleb letaalseid mutatsioone sõltumatute rakutasandi sündmustena ja esindab elundirikkeid valitud populatsioonilävenditega. See jätab välja subletaalse düsfunktsiooni, kus rakk jääb ellu, kuid töötab halvasti. See jätab välja kahjustatud kloonide laienemise, mis tõrjuvad terveid rakke. See lihtsustab elunditevahelisi koostoimeid.

Ka vähk jäetakse kõrvale. Mudel eeldab, et pahaloomulised transformatsioonid eemaldab immuunjärelevalve, mistõttu vähk vanusega ei sagene. Progresseeruvad põletikulised, endokriinsed, veresoonkonna ja närvisüsteemi tagasisideahelad puuduvad.

On ka sügavam kontrafaktiline probleem. Mutatsioonimäärad hinnati päris kudedest päris vananevate kehade sees. Seejärel paigutab mudel need määrad kehasse, kust oksüdatiivne stress ja muud progresseeruvad vananemisprotsessid on eemaldatud. Pole olemas populatsiooni, kus seda kombineeritud eeldust saaks otse valideerida.

Väljajäetud rikkeviiside lisamine võiks võimaliku ülempiiri tuua ainult varasemaks. See ei muudaks esitatud vanuseid kergemini saavutatavaks.

## Mille jaoks suured arvud tegelikult on

Edasi lugedes näib artikkel liikuvat 1 759 aastalt alla 156-ni. Tagurpidi vaadates saab eesmärk selgemaks.

1 759-aastane baasstsenaarium on tahtlikult absurdne. See loob maailma, kus vanus enam enamikke riske ei suurenda. Modelleeritud mutatsioonidest põhjustatud kadu ajus ja südames tõmbab selle maailma seejärel tagasi vahemikku, mis on endiselt vaadeldud inimese elueast kõrgemal, kuid kunstlikust baasist palju madalam.

See vahe toetab kitsast ideed: somaatiliste mutatsioonide kogunemine võiks jääda tähenduslikuks piiranguks isegi siis, kui paljud teised progresseeruvad vananemisprotsessid kaoksid. See ei tõesta, et mutatsioonid on vananemise ainus põhjus. See ei ütle, et mutatsioonide kõrvaldamine annaks teatatud eluead. Uuring ei modelleeri sekkumist ega mutatsioonimäärade muutmise kahjusid ja kompromisse.

Harjutuse väärtus pole äärmusliku pikaealisuse lubamine. See on viis küsida, millised rikked jäävad alles pärast ilmsete eemaldamist.

# Lühidalt

Uuring ühendas demograafilise mudeli kudede töökindluse mudeliga, et küsida, kuidas mutatsioonidest põhjustatud rakkude kadu võiks piirata eluiga vastandstsenaariumis, kus peaaegu kõik muud progresseeruvad vananemisprotsessid on kõrvaldatud. Taustsuremus külmutati igaveseks tänapäevase Šveitsi 30-aastaste tasemele. Ühendati ainult neli modelleeritud rakupopulatsiooni ning siirdamist või mutatsioone vähendavat sekkumist ei lubatud. Sõltumatuse eelduse korral andis mudel mediaanseks elueaks 156 aastat ja **1/100 000 ellujäämisläveks 470 aastat**. Kui autorid lubasid kudede rikete vahel mistahes matemaatiliselt võimalikku sõltuvust, laiendasid välispiirid need väärtused 146–194 ja 210–557 aastani. Neuronid ja südamelihasrakud muutusid varasemateks pudelikaeladeks kui modelleeritud maksa- ja hingamisteede rakupopulatsioonid. Need on tingimuslikud simulatsiooniväljundid, mitte vaadeldud inimpiirid, raviprognoosid ega tõendid, et inimesed saavad nende vanusteni elada.

# Ilustamata kontroll

**Mida artikkel näitab:** Tahtlikult lihtsustatud mudelis muutub mutatsioonidest põhjustatud kadu suures osas mittejagunevates rakkudes oluliseks pudelikaelaks palju varem kui külmutatud madal taustsurmarisk. Täpsed väljundid sõltuvad elundimudelist, sõltuvuseeldustest ja letaalse mutatsiooni parameetritest.

**Mis on kasulik, kuid tingimuslik:** Integreeritud mediaan on vastastikuse sõltumatuse korral 156 aastat. Samade komponendikõverate, kuid teadmata sõltuvuse korral annavad matemaatilised välispiirid 146–194 aastat. Mudeli **1/100 000 ellujäämislävi** on sõltumatuse korral 470 aastat ning sõltuvuspiiride järgi 210–557 aastat.

**Mida see ei näita:** Et inimesed saavad elada 194 või 557 aastat; et need vanused on jäigad bioloogilised piirid; et somaatilised mutatsioonid on vananemise ainus põhjus; et mõni ravi saab ülejäänud vananemisprotsessid eemaldada; ega et mutatsioonide vähendamine annaks modelleeritud tulemuse.

**Peamised piirangud:** Neli rakupopulatsiooni esindavad tervet keha; taustsuremus külmutatakse igaveseks 30-aastaste tasemele; vähk ja muud progresseeruvad vananemismehhanismid eemaldatakse eeldusega; elundite vastastikmõju lihtsustatakse; mutatsioonimäärad pärinevad päriselt vananevatest kudedest; mitmed rikkelävendid ja letaalsed tõenäosused on mudelivalikud; ning keskset kontrafaktilist olukorda ei saa samaväärses inimpopulatsioonis testida.

**Kui palju peaks tavalugeja seda usaldama?** Kõrge kindlus, et esitatud arvud tulenevad öeldud mudelist ja parameetrivalikutest. Mõõdukas kindlus mittejagunevate ja taastuvate kudede kvalitatiivse erinevuse suhtes nende eelduste sees. Väga madal kindlus, et mistahes pealkirjas toodud vanus

ennustab saavutatavat inimese eluiga.

## Allikad

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