The Clean Paper

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

Modelis pašalino beveik visus progresuojančius senėjimo procesus. Somatinės mutacijos vis tiek užbaigė mintinį eksperimentą

Modelis nesako, kad žmonės gali gyventi 194 metus. Jis užšaldo foninį mirtingumą ties 30 metų amžiaus lygiu, pašalina beveik visus kitus progresuojančius senėjimo mechanizmus ir klausia, kada mutacijų sukeltas ląstelių nykimas keturiuose modeliuojamuose audiniuose sukeltų nepakankamumą. Dideli skaičiai yra sąlyginiai modelio rezultatai, o ne pasiekiami amžiai ar gydymo prognozės.

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 pašalino beveik visus progresuojančius senėjimo procesus. Somatinės mutacijos vis tiek užbaigė mintinį eksperimentą

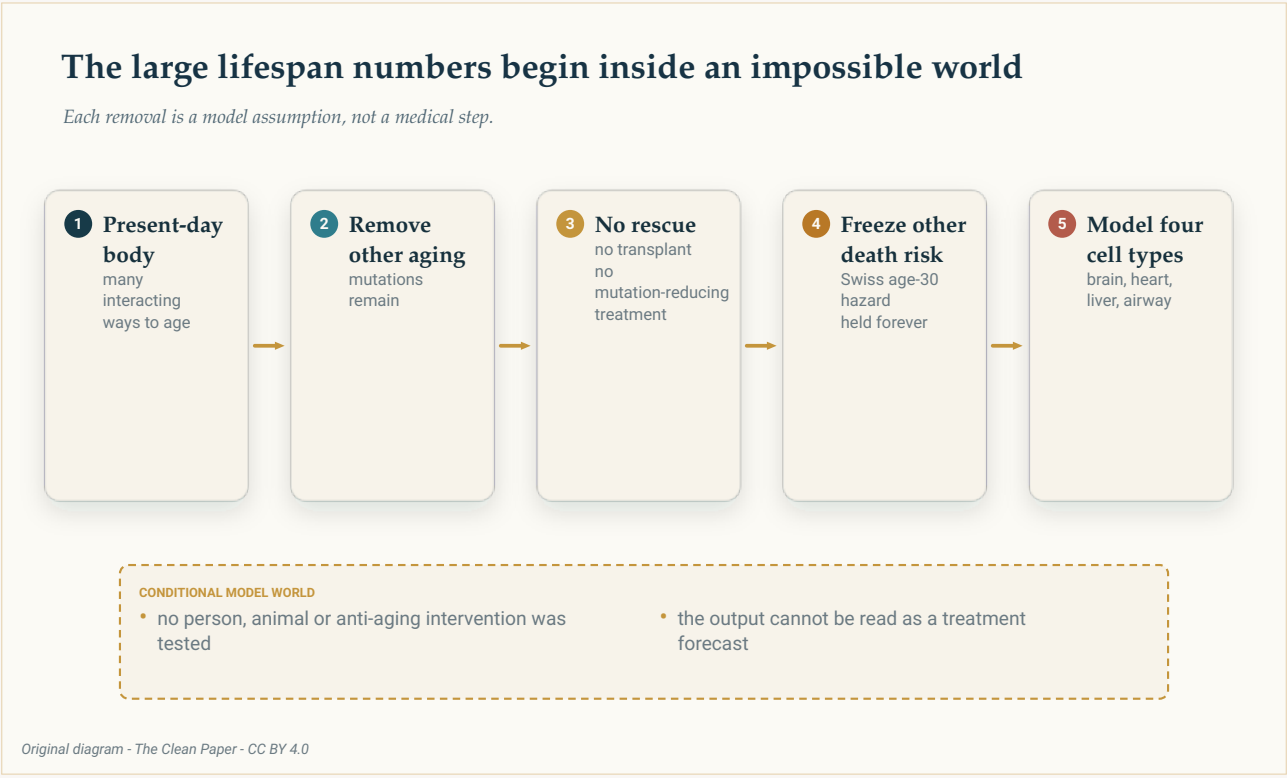
Įsivaizduokite žmogaus kūną, kuriame beveik visi įprasti senėjimo procesai būtų išjungti. Kraujagyslės palaipsniui neblogėja. Baltymai nuolat nepraranda kokybės. Uždegimas, vėžys ir kiti su amžiumi susiję sutrikimai su amžiumi nedidėja. Joks organas nepersodinamas, ir joks gydymas nelėtina DNR pokyčių kaupimosi ląstelėse.

Kas sugestų toliau?

Naujame kompiuterinio modeliavimo tyrime matematinės populiacijos išgyvenimo kreivės sujungiamos su mutacijų sukelto ląstelių nykimo keturiuose audiniuose kompiuterinėmis simuliacijomis. Jis pateikia vieną sąlyginį atsakymą: palaipsnis ląstelių praradimas po žalingų **somatinių mutacijų** galiausiai galėtų tapti ribojančiu veiksniu, ypač smegenyse ir širdyje. Somatinė mutacija yra DNR pokytis, kurį viena kūno ląstelė įgyja gyvenimo metu. Ji nėra paveldima per kiaušialąstę ar spermatozoidą, o dauguma tokių pokyčių nei nužudo ląstelę, nei sukelia ligą.

Lengviausiai cituojamas tyrimo rezultatas — modeliuota gyvenimo trukmės mediana tarp **146 ir 194 metų**, priklausomai nuo to, kaip leidžiama tarpusavyje priklausyti keturių audinių nepakankamumams. Tačiau tai nėra įvertis, kiek šiandien gali gyventi žmonės. Tai nėra prognozuojamas gydymo rezultatas. Tyrime nedalyvavo nei žmonės, nei gyvūnai ir nebuvo bandoma jokia senėjimą lėtinanti intervencija.

Šis skaičius priklauso tyčia neįmanomam pasauliui. Suprasti tą pasaulį ir yra rezultatas.



Modelis pašalina beveik visus progresuojančius senėjimo procesus prieš klausdamas, ką padarytų mutacijų sukeltas ląstelių nykimas. Tai sąlyginis modelio pasaulis, o ne gydymo planas.

The Clean Paper CC BY 4.0

Pirmiausia sukurkime populiaciją, kuri beveik nesensta

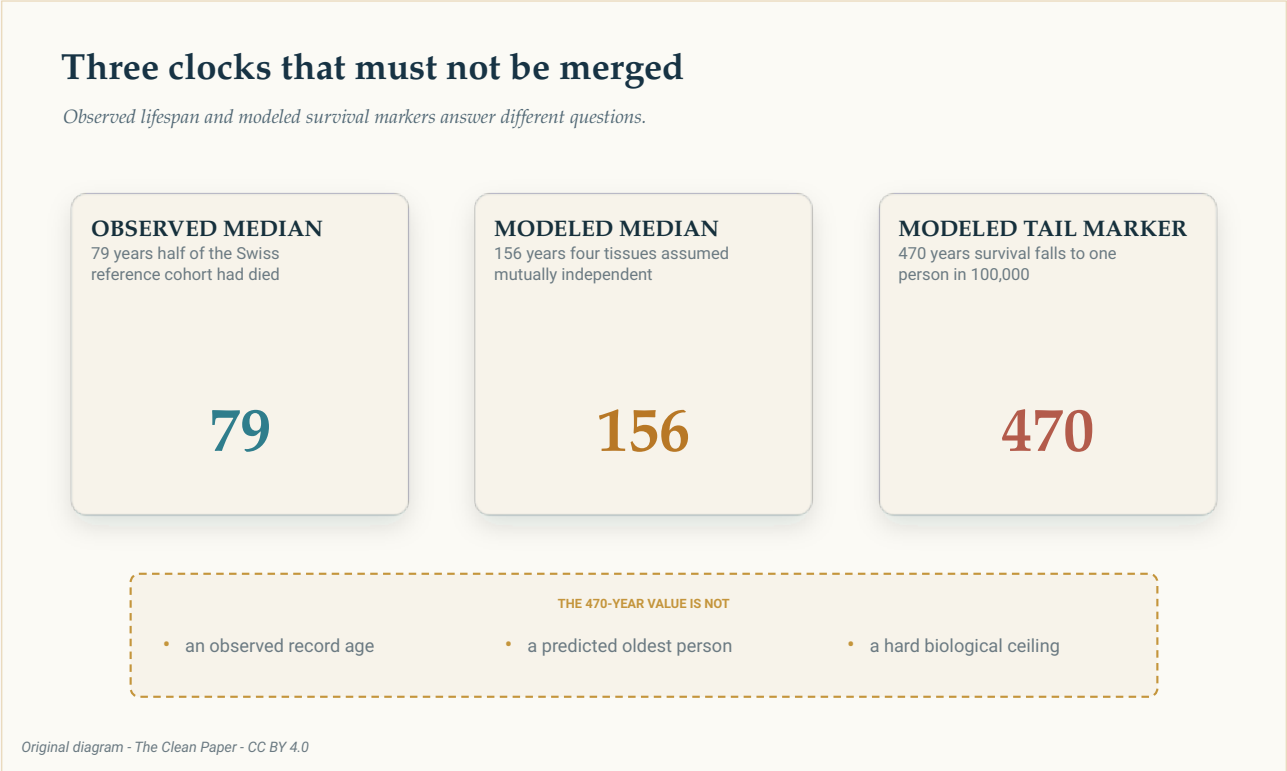
Autoriai pradėjo nuo mirtingumo duomenų Šveicarijoje. Metinę mirties riziką jie užšaldė ties maždaug 30 metų amžiuje išmatuotu lygiu ir tą mažą riziką laikė nekintančią amžinai. Realiame gyvenime mirtingumas su amžiumi staigiai didėja. Šioje bazinėje linijoje — ne.

Net ši supaprastinta populiacija vis tiek netenka žmonių dėl **foninio mirtingumo**: visų mirties priežasčių, esančių už modeliuojamo mutacijų proceso ribų. Tačiau kadangi ši rizika niekada nedidėja, matematika nusitęsia iki neįtikėtinai ilgų laikotarpių. Modeliuota likusio gyvenimo trukmės mediana yra **1 759 metai**. Momentas, kai iš pradinės 100 000 žmonių populiacijos lieka gyvas tik vienas žmogus, ateina ties **29 221 metais**.

Nė vienas iš šių skaičių nėra biologinis teiginys. Jie parodo, kas nutinka, kai maža ankstyvo suaugusiojo amžiaus metinė rizika pratęsiama neribotai.

Straipsnyje naudojami keli laikrodžiai, kurių negalima suplakti į vieną:

- **Stebėta mediana** jų Šveicarijos atskaitos populiacijoje buvo 79 metai.
- Straipsnyje naudotas stebėtas žmogaus ilgaamžiškumo rekordas buvo 122 metai.
- **Modeliuota mediana** yra laikas, iki kurio mirė pusė simuliuotos populiacijos.
- Straipsnio modeliuotas **maksimumas** nėra vyriausio įmanomo žmogaus amžius. Tai laikas, kai išgyvenamumas nukrenta iki 0,001 %, arba lieka vienas išgyvenęs iš kiekvienų 100 000 pradėjusių žmonių.



Stebėta gyvenimo trukmė, modeliuota mediana ir modeliuota vieno iš 100 000 išgyvenimo žyma atsako į skirtingus klausimus. 470 metų žyma nėra prognozuojamas rekordinis amžius ar griežta biologinė riba.

The Clean Paper CC BY 4.0

Kodėl vieną išgyvenusį iš 100 000 vadinti „maksimumu“?

Simuliacija su lygia išgyvenimo kreive gali niekada nepasiekti tiksliai nulio. Todėl autoriai pasirinko labai mažą išgyvenusiųjų dalį, 0,001 %, kaip praktinę galutinę ribą. Taip skirtingus modelio paleidimus galima nuosekliai palyginti. Tai nereiškia, kad biologijoje ties tuo amžiumi yra siena, ir nenustato seniausio įmanomo individo.

Ląstelės, kurios sunkiai pakeičiamos, tampa ankstyvu ribojančiu veiksniu

Kitas modelio etapas prideda mutacijų sukeltą ląstelių nykimą. Mutacija laikoma mirtina tik tada, kai pažeidžia pakankamai esminės genetinės medžiagos, kad ląstelė taptų nefunkcionali. Tikimybė, kad taip nutiks, nėra tiksliai žinoma ir modeliuojama, o ne tiesiogiai išmatuojama kiekvienai ląstelei.

Pirmiausia autoriai nagrinėjo dvi **postmitotinių ląstelių** populiacijas: subrendusias ląsteles, kurios paprastai nėra reguliariai pakeičiamos dalijantis. Pavyzdžiai buvo žievės neuronai ir kardiomiocitai — širdies raumens ląstelės, kurios verčia širdį susitraukinėti.

Pridėjus neuronų nykimą prie užšaldytos foninės rizikos, modeliuota populiacija pasiekė **194 metų**

medianą ir vieno iš 100 000 žymą ties **557 metais**. Pridėjus kardiomiocitų nykimą, atitinkamos vertės buvo **208 metai** ir **868 metai**. Vien tik organo modelio medianiniai nepakankamumo laikai, prieš pridedant foninį mirtingumą, buvo maždaug 198 ir 212 metų.

Šie rezultatai nerodo, kad tikrose smegenyse ar širdyje yra atgalinis laikmatis. Jie sako, kad šiame modelyje, pašalinus beveik visas kitas progresuojančias problemas, ląstelių praradimas iš populiacijų, kurios menkai atsikuria, tampa svarbus gerokai anksčiau nei vien pastovi foninė rizika.

Atsikūrimas pakeičia matematiką

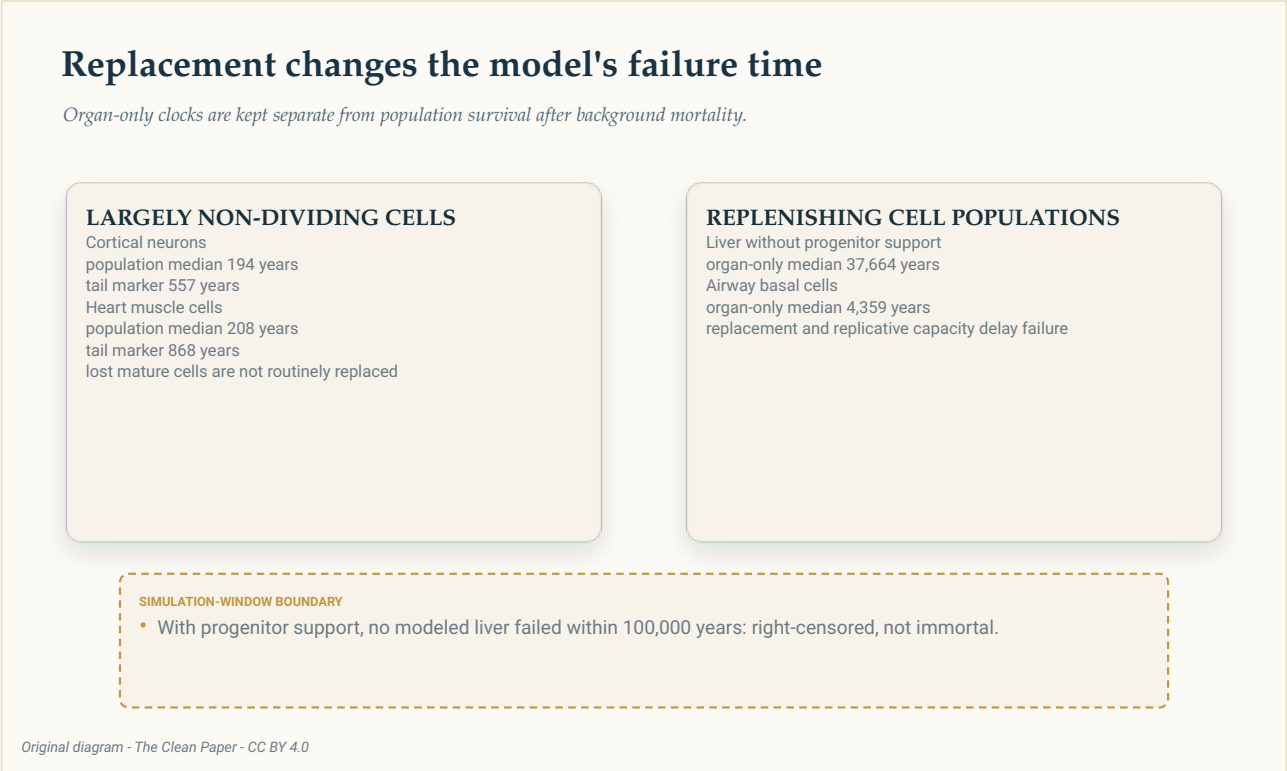
Besidalijantys audiniai elgiasi kitaip, nes prarastas ląsteles galima papildyti.

Kepenų ląstelėms be progenitorinės populiacijos paramos modeliuotas medianinis organo nepakankamumo laikas buvo **37 664 metai**. Tačiau pridėjus užšaldytą foninę riziką populiacijos mediana vėl sumažėjo iki **1 755 metų**, beveik iki nesenstančios bazinės linijos. Mutacijų sukeltas kepenų nepakankamumas įvyko taip vėlai, kad foninės mirtys dominavo anksčiau.

Kai modelyje kepenims buvo suteikta progenitorinių ląstelių populiacija, galinti papildyti ląsteles, nė viena simuliuota kepenų sistema nepasiekė nepakankamumo slenksčio per **100 000 metų langą**. Tai nėra nemirtingos kepenys. Tai dešiniojo cenzūravimo rezultatas: stebėjimas baigėsi anksčiau, nei įvyko modeliuotas nepakankamumas.

Kvėpavimo takų bazinės ląstelės, padedančios atkurti kvėpavimo takų dangą, pasiekė modeliuotą medianinį organo nepakankamumo laiką **4 359 metus** ir vien tik organo vieno iš 100 000 žymą ties **7 617 metų**. Pridėjus foninį mirtingumą, mediana buvo apie 1 755 metus, o uodegos žyma — **7 132 metai**.

Šie tūkstančiai metų nėra prognozės apie plaučius ar kepenis. Tikri audiniai patiria uždegimą, fibrozę, kraujagyslių pažeidimus, vėžį, infekcijas ir sąveikas su kitais organais, kurių šiame sąmoningai supaprastintame modelyje nėra.



Beveik nesidalijančios ląstelės ir atsikuriantys audiniai skirtingai reaguoja į modeliuotą ląstelių nykimą. Vien tik organo nepakankamumo laikai atskiriami nuo populiacijos išgyvenimo, kai pridedamas foninis mirtingumas.

The Clean Paper CC BY 4.0

Keturi modeliuoti audiniai duoda 156 metus tik darant nepriklausomybės prielaidą

Tada autoriai sujungė neuronus, kardiomiocitus, hepatocitus ir kvėpavimo takų bazines ląsteles. Kūnas modeliuotas kaip **patikimumo sistema**: jei nustoja veikti bent vienas būtinas komponentas, modeliuotas organizmas nebeišgyvena. Užšaldyta 30-mečių foninė rizika liko galioti.

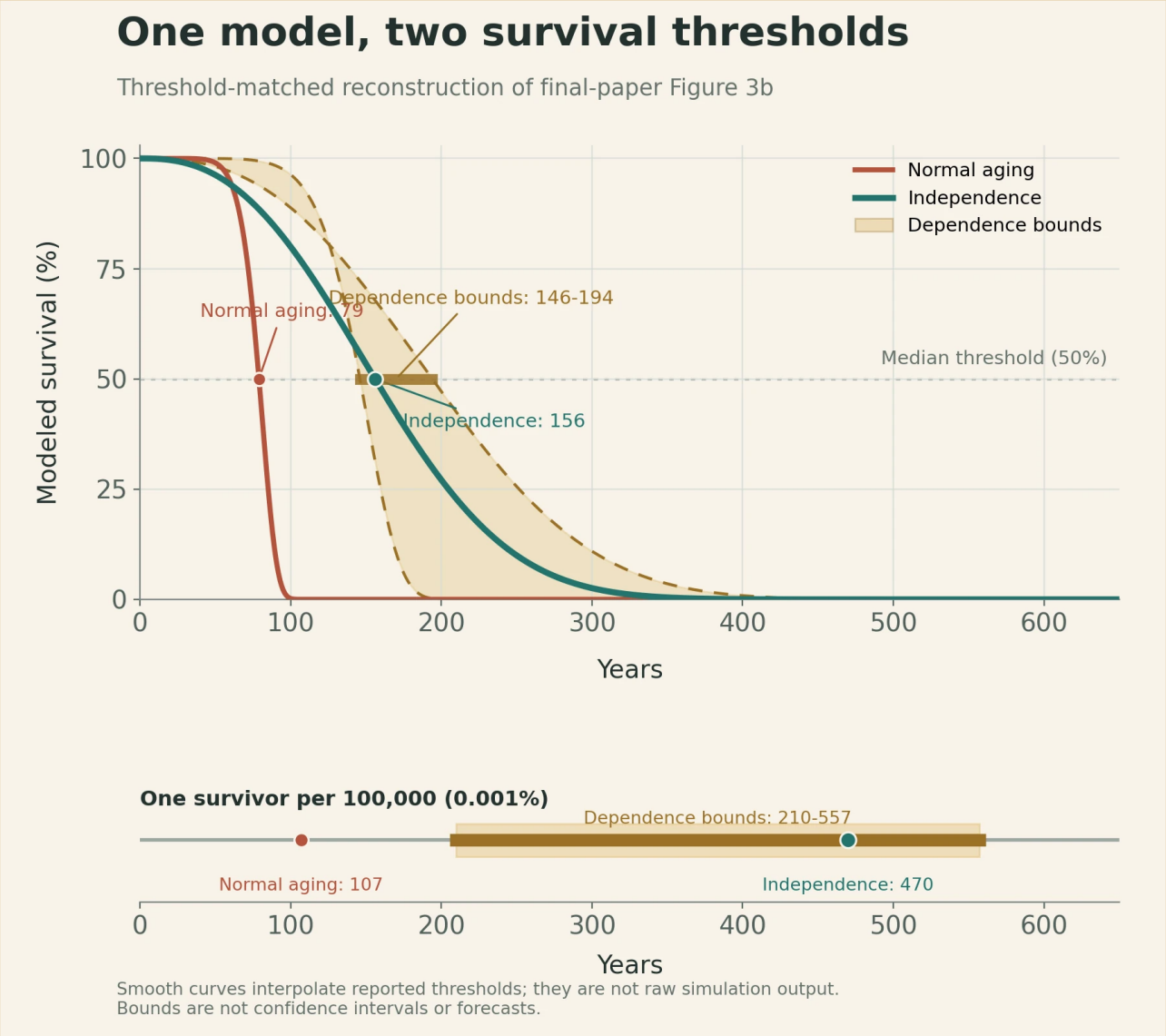
Keturiems audinių modeliams sujungti autoriai kūną traktavo kaip nuoseklią sistemą: modeliuotas organizmas išgyveno tik tol, kol veikė kiekvienas būtinas audinio komponentas. Esant **tarpusavio nepriklausomybei**, žinojimas, kada sugedo vienas audinys, nepakeistų kito audinio nepakankamumo tikimybės, todėl keturias išgyvenimo tikimybes galima dauginti. Su šia prielaida modeliuota gyvenimo trukmės mediana buvo **156 metai**. Vieno iš 100 000 žyma buvo **470 metų**.

Nepriklausomybė matematiškai patogi, bet organai nėra nepriklausomos mašinos. Jie dalijasi kraujotaka, uždegiminiais signalais, hormonais, nervais ir sisteminiu stresu. Vieno organo nepakankamumas gali pakeisti sąlygas kitam.

Kad parodytų, ką gali reikšti nežinoma priklausomybė, autoriai apskaičiavo **Fréchet ribas**: matematines išorines jungtinės išgyvenimo kreivės ribas, kai žinoma kiekvieno komponento išgyvenimo

kreivė, tačiau nežinoma jų tarpusavio priklausomybė. Gauta medianos sritis buvo **146–194 metai**. Vieno iš 100 000 sritis — **210–557 metų**.

Šios sritys nėra prognozės pasikliautinieji intervalai. Viršutinė vertė atitinka puikiai sutampančius nepakankamumo laikus. Turint daugiau nei du komponentus, apatinė Fréchet riba apskritai gali neatitikti jokio realiai pasiekiamo jungtinio modelio. Ribos parodo, kiek atsakymas gali pasislinkti, kai modelis žino atskiras dalis, bet nežino, kaip jų gedimai keliauja kartu.



Žalsvai mėlyna kreivė yra keturių audinių rezultatas esant nepriklausomybei. Gintarinis intervalas jungia pagal slenksčius suderintas matematinių priklausomybės ribų rekonstrukcijas, o rūdžių spalvos kreivė rodo straipsnio normalaus senėjimo atskaitą. Kadangi galutinio šaltinio kreivės duomenys nepaskelbti, lygios linijos interpoliuoja nurodytus 50 % ir 0,001 % kirtimo taškus; tai nėra pakartotinai paleista simuliacija. Ribos yra matematinės ribos, o ne pasikliautinieji intervalai ar prognozės.

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

Nepriklausomybės rezultatas yra vienas atskaitos atvejis. Priklausomybės ribos yra matematinės išorinės ribos, o 300 parametrų rinkinių parodo papildomą neapibrėžtumą, kaip dažnai mutacija laikoma nužudančia ląstelę.

The Clean Paper CC BY 4.0

Kas yra priklausomybės riba?

Tarkime, žinome tikimybę, kad keturi komponentai tam tikru laiku vis dar veiks, bet nežinome, ar jie linkę sugesti kartu. Fréchet ribos pateikia plačiausią matematiškai leidžiamą bendro rezultato intervalą nepasirenkant konkretaus priklausomybės modelio. Tai apsauginės ribos aplink trūkstamą informaciją, o ne paklaidų intervalai iš pakartotinių žmonių stebėjimų.

Mirtinos mutacijos tikimybė yra didelė neapibrėžtis

Vienas modelio įvesties dydis ypač sunkiai nustatomas: tikimybė, kad nauja mutacija bus mirtina ląstelei.

Papildomoje medžiagoje analizė pakartota su **300 parametrų rinkinių**. Tiek pavienio nukleotido mutacijoms, tiek trumpoms įterpoms ar delecijoms daroma vienos mutacijos ląstelės žūties tikimybė turėjo bendrą apatinę ribą **1,94 x 10^-7**. Ląstelių tipams būdingos viršutinės ribos buvo **2,25 x 10^-4** neuronams, **1,08 x 10^-4** kardiomiocitams, **1,02 x 10^-4** hepatocitams, **1,60 x 10^-4** kepenų progenitorinėms ląstelėms ir **1,77 x 10^-4** kvėpavimo takų bazinėms ląstelėms. Vertės buvo imamos nepriklausomai logaritminėje skalėje, todėl galėjo skirtis dydžio eilėmis, o ne keliais procentais.

Keičiant šias neapibrėžtas įvestis, kai kurių audinių nepakankamumo amžiai pasislinko maždaug

10–100 kartų. Vis dėlto visuose tirtuose parametrų rinkiniuose išliko ta pati bendroji tvarka: nesidalijantys audiniai mutacijų ribą pasiekdavo anksčiau nei atsikuriantys audiniai. Šios tvarkos stabilumas palaiko audinių tipų palyginimą, bet nepasako, kuris konkretus gyvenimo trukmės įvertis yra teisingas.

Jautrumo analizė atsako į klausimą: „Ar išvada išlieka, kai keičiasi neapibrėžtos įvestys?“ Ji neatskleidžia, kuri įvesties vertė yra tikroji.

Modelis pašalina biologiją, kuri paprastai pasireikštų anksčiau

Scenarijuje yra tik keturios ląstelių populiacijos. Mirtinos mutacijos traktuojamos kaip nepriklausomi ląstelės lygmens įvykiai, o organo nepakankamumas apibrėžiamas pasirinktais populiacijos slenksčiais. Praleidžiama subletali disfunkcija, kai ląstelė išgyvena, bet veikia blogai. Praleidžiamas pažeistų klonų plitimas, kai jie išstumia sveikas ląsteles. Sąveikos tarp organų supaprastinamos.

Vėžys taip pat atidedamas į šalį. Modelis daro prielaidą, kad piktybinės transformacijos pašalinamos imunine priežiūra, todėl vėžio rizika su amžiumi nedidėja. Progresuojantys uždegiminiai, endokrininiai, kraujagysliniai ir nerviniai grįžtamieji ryšiai neegzistuoja.

Yra ir gilesnė kontrafaktinė problema. Mutacijų greitis buvo įvertintas iš tikrų audinių tikruose senstančiuose kūnuose. Tačiau modelis šiuos greičius perkelia į kūną, kuriame pašalintas oksidacinis stresas ir kiti progresuojantys senėjimo procesai. Nėra populiacijos, kurioje tokią prielaidų kombinaciją būtų galima tiesiogiai patikrinti.

Pridėjus praleistus gedimo būdus, siūloma viršutinė riba galėtų tik pasislinkti į ankstesnį laiką. Tai nepadarytų nurodytų amžių lengviau pasiekiamų.

Kam iš tikrųjų reikalingi dideli skaičiai

Skaitant į priekį, atrodo, kad straipsnis juda nuo 1 759 metų žemyn iki 156. Skaitant atgal, tikslas tampa aiškesnis.

1 759 metų bazinė linija yra sąmoningai absurdiška. Ji sukuria pasaulį, kuriame amžius nebedidina daugumos rizikų. Tada mutacijų sukeltas ląstelių nykimas modeliuojamose smegenyse ir širdyje nuleidžia tą pasaulį atgal iki intervalo, kuris vis dar yra už stebėto žmogaus išgyvenimo ribų, bet gerokai žemiau dirbtinės bazinės linijos.

Šis skirtumas palaiko siaurą idėją: somatinių mutacijų kaupimasis galėtų likti reikšmingu ribojimu net tada, jei išnyktų daugelis kitų progresuojančių senėjimo procesų. Jis neįrodo, kad mutacijos yra vienintelė senėjimo priežastis. Jis nesako, kad mutacijų pašalinimas suteiktų nurodytus amžius. Tyrimas nemodeliuoja nei intervencijos, nei žalos ir kompromisų, galinčių atsirasti keičiant mutacijų dažnį.

Šio pratimo vertė nėra ekstremalaus gyvenimo pažadas. Tai būdas paklausti, kokie gedimai lieka, kai akivaizdūs pašalinami.

Trumpa santrauka

Šiame tyrime demografinis modelis buvo derinamas su audinių patikimumo modeliu, siekiant įvertinti, kaip mutacijų sukeltas ląstelių nykimas galėtų riboti gyvenimo trukmę kontrafaktiniame pasaulyje, kuriame beveik visi kiti progresuojantys senėjimo procesai pašalinti. Foninis mirtingumas visam laikui fiksuotas ties dabartiniu Šveicarijos 30-mečių lygiu. Modelis apėmė tik keturias ląstelių populiacijas ir nenumatė nei transplantacijos, nei mutacijas mažinančios intervencijos. Darant nepriklausomybės prielaidą, gyvenimo trukmės mediana buvo 156 metai, o vieno iš 100 000 išgyvenimo riba – 470 metų. Leidus bet kokį matematiškai įmanomą audinių nepakankamumų tarpusavio ryšį, kraštinės ribos išsiplėtė atitinkamai iki 146–194 ir 210–557 metų. Neuronai ir širdies raumens ląstelės tapo ankstesniais ribojančiais veiksniais nei modeliuotos kepenų ir kvėpavimo takų ląstelės. Tai sąlyginiai modeliavimo rezultatai, o ne stebėtos žmogaus gyvenimo trukmės ribos, gydymo prognozės ar įrodymas, kad žmonės gali sulaukti tokio amžiaus.

Be pagražinimų

Ką rodo straipsnis: sąmoningai supaprastintame modelyje mutacijų sukeltas beveik nesidalijančių ląstelių nykimas tampa svarbiu ribojančiu veiksniu gerokai anksčiau nei užšaldyta maža foninė mirties rizika. Tikslūs rezultatai priklauso nuo organų modelio, priklausomybės prielaidų ir mirtinų mutacijų parametrų.

Kas naudinga, bet sąlygiška: integruota mediana yra 156 metai esant tarpusavio nepriklausomybei. Turint tas pačias komponentų kreives, bet nežinomą priklausomybę, matematinės išorinės ribos duoda 146–194 metus. Modelio vieno iš 100 000 žyma yra 470 metų esant nepriklausomybei ir 210–557 metų per visas ribas.

Ko tai nerodo: kad žmonės gali gyventi 194 ar 557 metus; kad šie amžiai yra griežtos biologinės ribos; kad somatinės mutacijos yra vienintelė senėjimo priežastis; kad bet koks gydymas gali pašalinti kitus senėjimo procesus; arba kad mutacijų mažinimas sukeltų modeliuotą rezultatą.

Pagrindiniai ribojimai: keturios ląstelių populiacijos atstoja visą kūną; foninis mirtingumas amžinai užšaldytas ties 30 metų; vėžys ir kiti progresuojantys senėjimo mechanizmai pašalinami prielaida; organų sąveikos supaprastintos; mutacijų greičiai paimti iš tikrų senstančių audinių; keli nepakankamumo slenksčiai ir mirtinumo tikimybės yra modelio pasirinkimai; o centrinio kontrafaktinio scenarijaus negalima patikrinti lygiavertėje žmonių populiacijoje.

Kiek tuo turėtų pasitikėti nespecialistas? Didelis pasitikėjimas, kad pateikti skaičiai išplaukia iš nurodyto modelio ir parametrų pasirinkimų. Vidutinis pasitikėjimas kokybiniu skirtumu tarp nesidalijančių ir atsikuriančių audinių pagal šias prielaidas. Labai mažas pasitikėjimas, kad kuris nors

antraštinis amžius prognozuoja realiai pasiekiamą žmogaus gyvenimo trukmę.

Šaltiniai

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