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

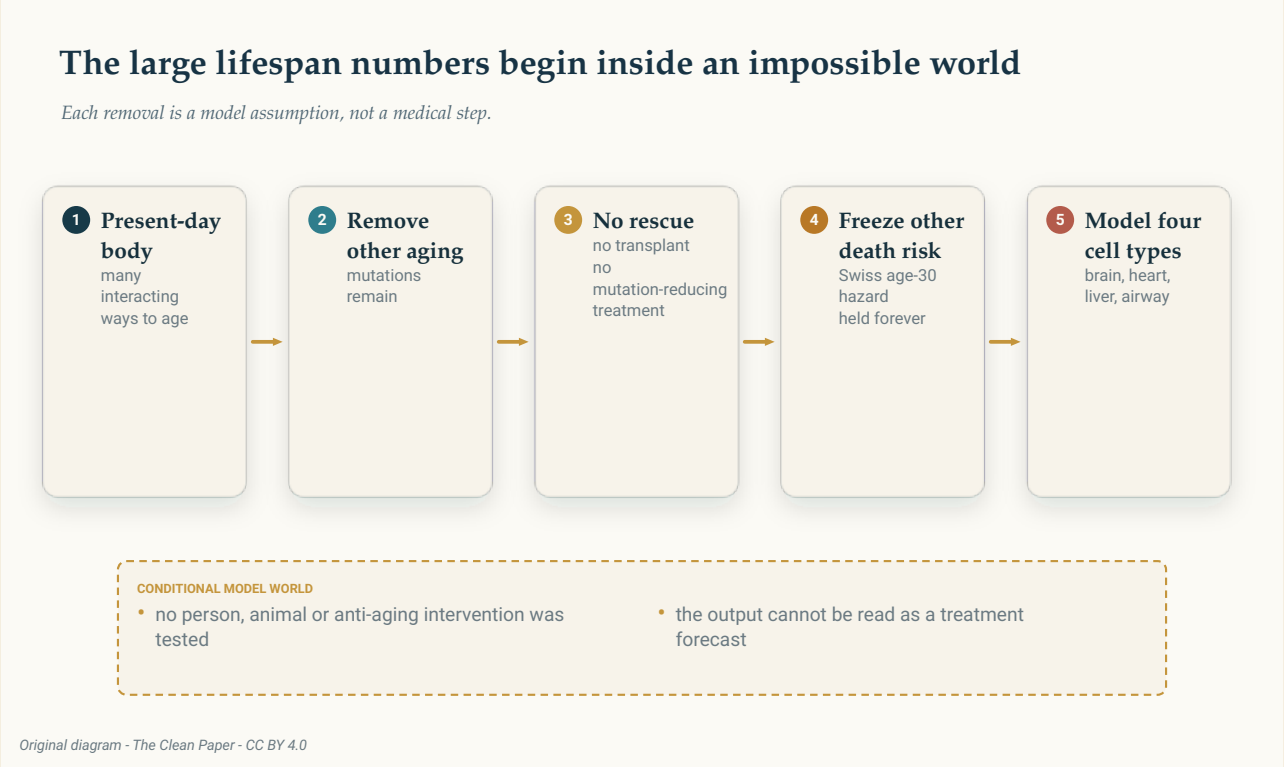
Iedomājieties cilvēka ķermeni, kurā gandrīz visi pazīstamie novecošanās procesi ir izslēgti. Asinsvadi ar gadiem nepasliktinās. Proteīni pakāpeniski nezaudē kvalitāti. Iekaisums, vēzis un citas ar vecumu saistītas atteices nekļūst biežākas. Neviens orgāns netiek transplantēts, un neviena terapija nepalēnina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

Kas sabojātos nākamais?

Jauns skaitliskās modelēšanas pētījums apvieno matemātiskas populācijas izdzīvošanas līknes 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 iejaukšanās.

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



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

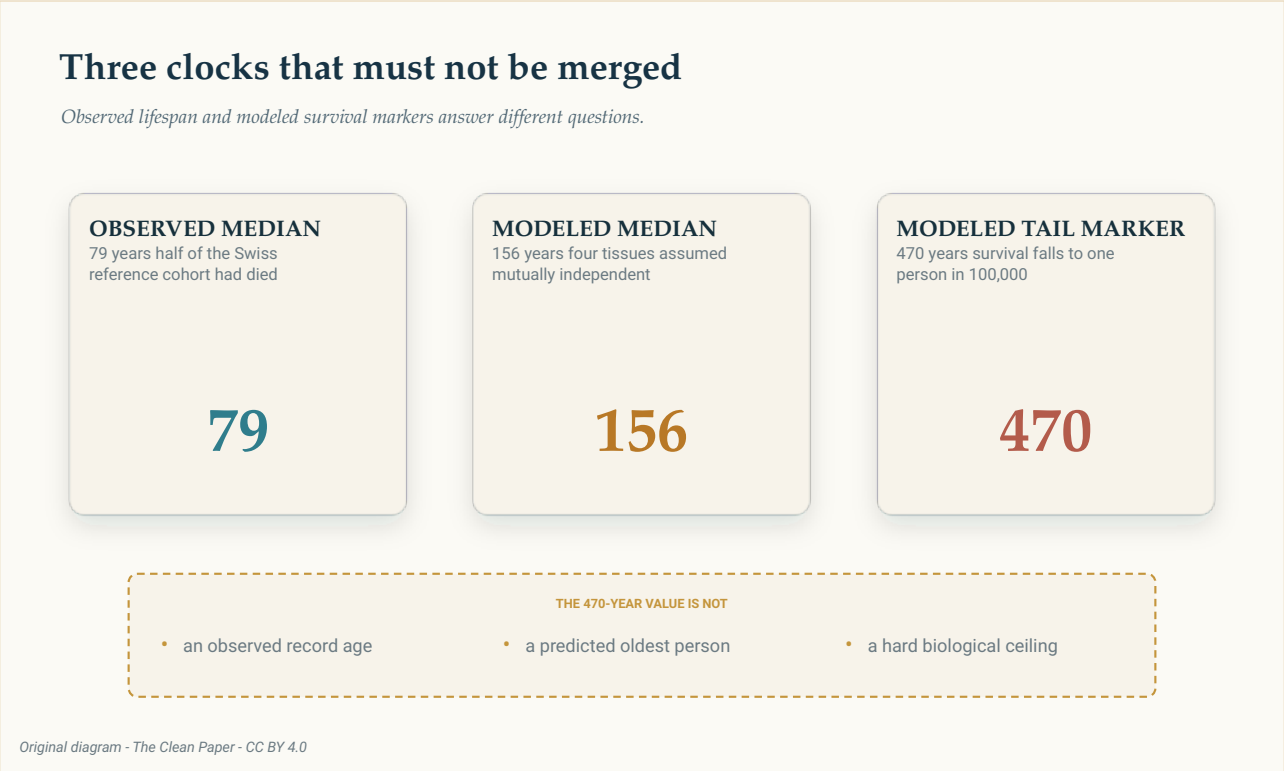
Autori sāka ar mirstības datiem no Šveices. Viņi ikgadējo nāves risku fiksēja līmenī, kāds izmērīts ap 30 gadu vecumu, un pēc tam šo zemo risku saglabāja nemainīgu uz visiem laikiem. Reālajā dzīvē mirstība ar vecumu strauji aug. Šajā bāzes scenārijā — ne.

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 aizstiepjas 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.



Novērots dzīves ilgums, modelēta mediāna un modelēts viena no 100 000 izdzīvošanas slieksnis atbild uz dažādiem jautājumiem. 470 gadu slieksnis 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 nesasniegt 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 indivīdu.

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 slieksni 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

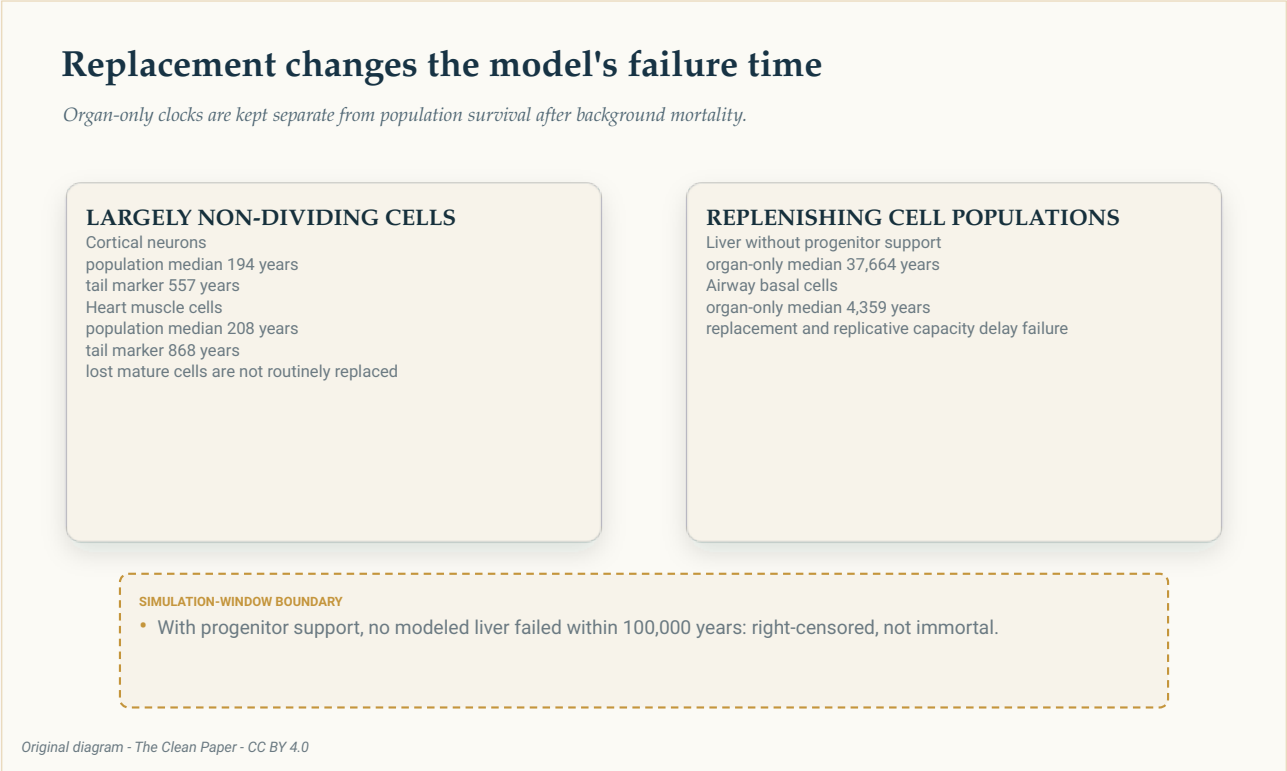
Dalošies audi uzvedas citādi, jo zaudētās šūnas var papildināt.

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** nesasniedza atteices slieksni. 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 slieksni **7 617 gadi**. Pēc fona mirstības pievienošanas mediāna bija aptuveni 1 755 gadi, bet astes slieksnis — **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.



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 jādarbojas visiem nepieciešamajiem komponentiem**: ja kāds no tiem atteica, atteica arī modelētais organisms. Fiksētais 30 gadu vecuma fona risks palika spēkā.

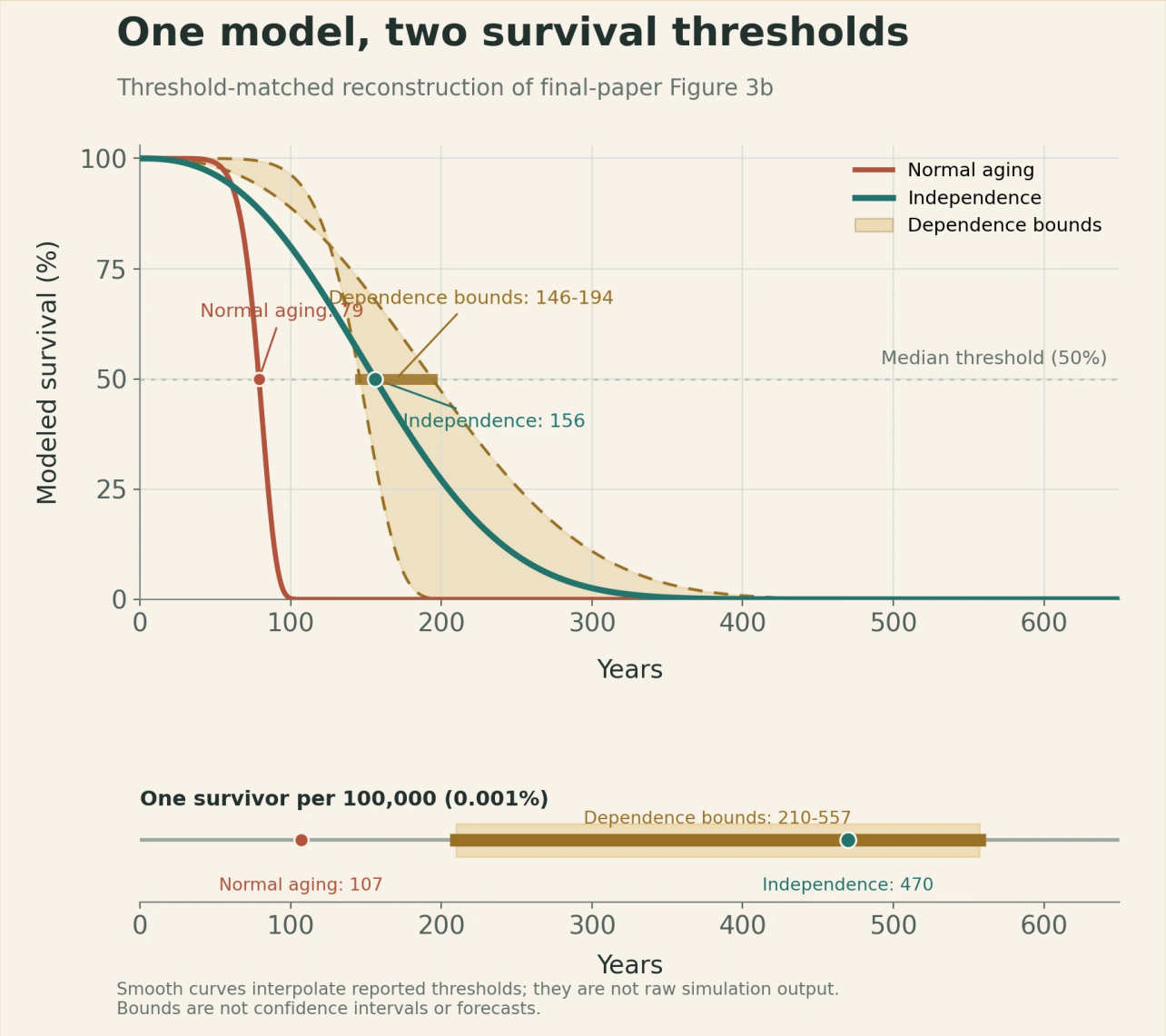
Lai apvienotu četrus audu modeļus, autori ķermeni traktēja kā virknes sistēmu: modelētais organisms izdzīvoja tikai tik ilgi, kamēr darbojās visi nepieciešamie audu komponenti. Ja audu atteices pieņem par **savstarpēji neatkarīgām**, zināšanas par viena audu komponenta atteici nemainītu cita atteices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



Zilganzaļā 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

Neatkarības rezultāts ir viens atskaites 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 x 10^-7**. Šūnu tipam specifiskās augšējās robežas bija **2,25 x 10^-4** neironiem, **1,08 x 10^-4** kardiomiocītiem, **1,02 x 10^-4** hepatocītiem, **1,60 x 10^-4** aknu progenitoršūnām un **1,77 x 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 pieklauvētu 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 virzāmies 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 ievelk 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 iejaukšanos, 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 slieksni 470 gadi. Kad autori atļāva jebkādas matemātiski iespējamas 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 līknēm, bet nezināmu atkarību matemātiskās ārējās robežas dod 146–194 gadus. Modeļa viena no 100 000 slieksnis 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