The Clean Paper

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

Modeli iliondoa karibu kila mchakato unaoendelea wa kuzeeka. Mabadiliko ya seli za mwili bado yakamaliza jaribio la mawazo

Modeli haisemi kwamba binadamu wanaweza kuishi hadi miaka 194. Inagandisha vifo vya msingi katika kiwango cha umri wa miaka 30, inaondoa karibu kila utaratibu mwingine unaoendelea wa kuzeeka na kuuliza ni lini upotevu wa seli unaosababishwa na mabadiliko katika tishu nne zilizowakilishwa kwenye modeli ungesababisha kushindwa. Nambari zake kubwa ni matokeo yenye masharti, si umri unaoweza kufikiwa wala utabiri wa matibabu.

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

Modeli iliondoa karibu kila mchakato unaoendelea wa kuzeeka. Mabadiliko ya somatic bado yakamaliza jaribio la mawazo

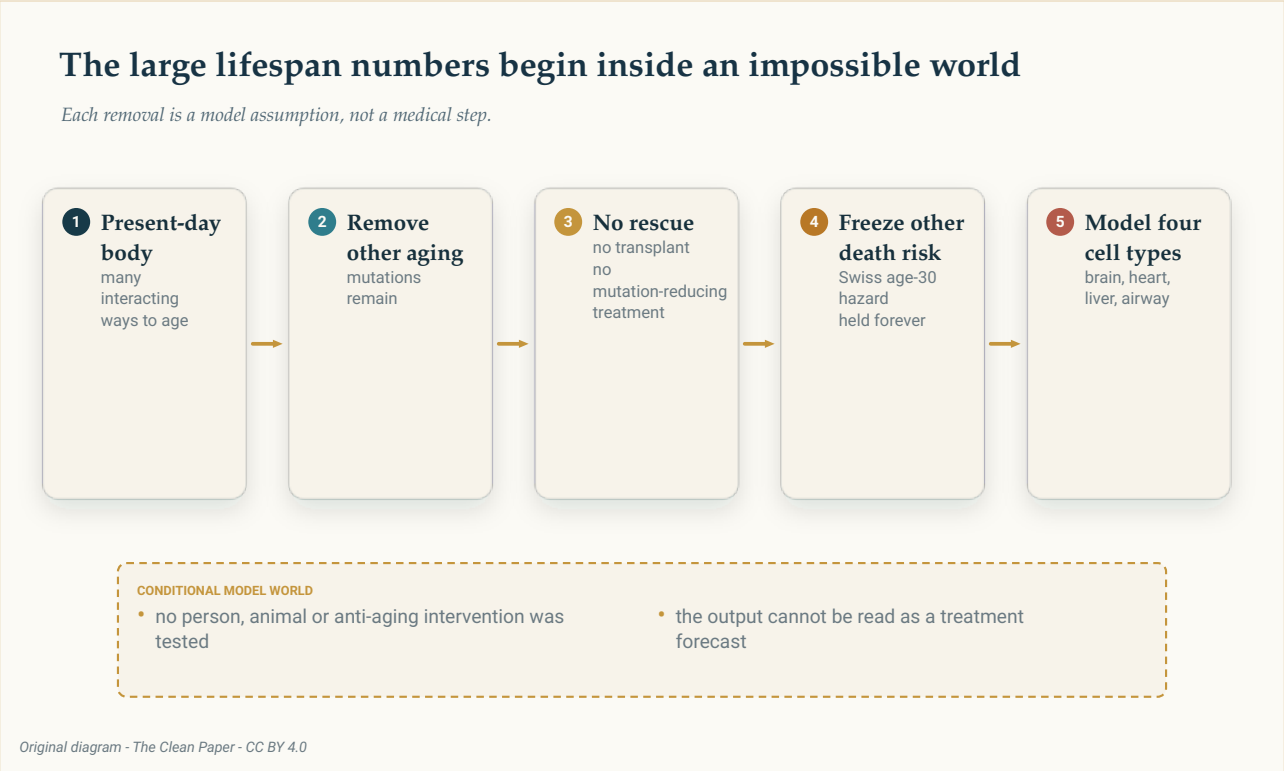
Fikiria mwili wa binadamu ambamo karibu kila mchakato unaofahamika wa kuzeeka umezimwa. Mishipa ya damu haizoroti hatua kwa hatua. Protini hazipotezi ubora wao polepole. Uvimbe, saratani na kushindwa kwingine kunakohusishwa na umri hakuongezeki kadiri umri unavyoongezeka. Hakuna kiungo kinachopandikizwa, na hakuna matibabu yanayopunguza mkusanyiko wa mabadiliko ya DNA ndani ya seli.

Ni nini kingeshindwa baadaye?

Utafiti mpya wa uundaji wa modeli za kompyuta unachanganya mikunjo ya kihesabu ya kuishi kwa idadi ya watu na simuleringi za kompyuta za upotevu wa seli unaosababishwa na mabadiliko katika tishu nne. Unatoa jibu moja lenye masharti: upotevu wa taratibu wa seli baada ya **mabadiliko ya somatic** yenye madhara unaweza hatimaye kuwa kikwazo, hasa katika ubongo na moyo. Mabadiliko ya somatic ni mabadiliko ya DNA yanayopatikana na seli moja ya mwili wakati wa maisha. Hayarithiwi kupitia yai au mbegu, na mengi ya mabadiliko hayo hayaui seli wala kusababisha ugonjwa.

Matokeo yanayovutia kunukuliwa zaidi ni mediana ya maisha ya modeli kati ya **miaka 146 na 194**, kulingana na jinsi kushindwa katika tishu nne kunavyoruhusiwa kutegemeana. Lakini hilo si makadirio ya muda ambao watu wanaweza kuishi leo. Si matokeo yanayotabiriwa ya matibabu. Hakuna mtu, mnyama au hatua ya kupambana na kuzeeka iliyojaribiwa.

Nambari hiyo ni ya ulimwengu uliokusudiwa kimakusudi kuwa usiowezekana. Kuelewa ulimwengu huo ndilo matokeo.



Modeli inaondoa karibu kila mchakato unaoendelea wa kuzeeka kabla ya kuuliza upotevu wa seli unaosababishwa na mabadiliko ungefanya nini. Huu ni ulimwengu wa modeli wenye masharti, si mpango wa matibabu.

The Clean Paper CC BY 4.0

Kwanza, jenga idadi ya watu ambayo karibu haizeeki

Waandishi walianza na data za vifo kutoka Uswisi. Waligandisha hatari ya kila mwaka ya kifo katika kiwango kilichopimwa karibu na umri wa miaka 30, kisha wakaweka hatari hiyo ndogo thabiti milele. Katika maisha halisi, vifo huongezeka kwa kasi kadiri umri unavyoongezeka. Katika msingi huu, haviongezeki.

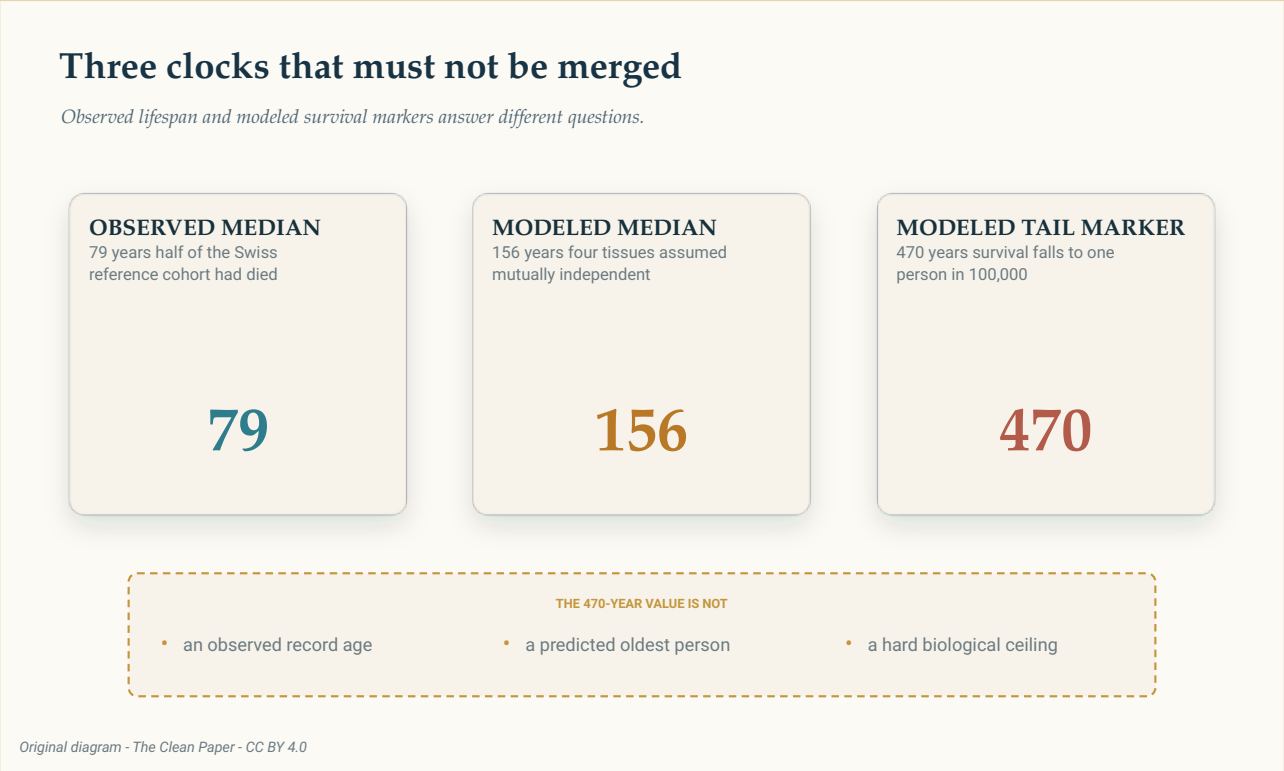
Hata idadi hii iliyorahisishwa bado inapoteza watu kwa **vifo vya msingi**: kila sababu ya kifo iliyo nje ya mchakato wa mabadiliko unaowakilishwa kwenye modeli. Lakini kwa sababu hatari hiyo haiongezeki kamwe, hesabu inaenea hadi nyakati za ajabu. Mediana ya muda wa maisha uliobaki katika modeli ni **miaka 1,759**. Hatua ambayo ni mtu mmoja tu anayebaki hai kwa kila 100,000 katika idadi iliyoanza inafika katika **miaka 29,221**.

Hakuna nambari kati ya hizo ni dai la kibaolojia. Zinaonyesha kinachotokea wakati hatari ndogo ya kila mwaka ya mtu mzima kijana inaongezwa mbele bila mwisho.

Makala hutumia saa kadhaa ambazo hazipaswi kuchanganywa:

- **Mediana iliyozingatiwa** katika idadi yake ya rejea ya Uswisi ilikuwa miaka 79.

- Rekodi ya urefu wa maisha ya binadamu iliyotumiwa na makala ilikuwa miaka 122.
- **Mediana ya modeli** ni wakati ambao nusu ya idadi iliyosimuliwa imekufa.
- **“Maksimumu” ya modeli** katika makala si mtu mzee zaidi anayewezekana. Ni wakati ambao uwiano wa walio hai unashuka hadi 0.001%, yaani mwokozi mmoja kwa kila watu 100,000 walioanza.



Muda wa maisha uliozingatiwa, mediana ya modeli na alama ya kuishi ya mmoja kati ya 100,000 hujibu maswali tofauti. Alama ya miaka 470 si umri wa rekodi unaotabiriwa wala dari ngumu ya kibaolojia.

The Clean Paper CC BY 4.0

Kwa nini kumwita mwokozi mmoja kati ya 100,000 “maksimumu”?

Simuleringi yenye mkunjo laini wa kuishi inaweza isifikie sifuri kamili. Kwa hiyo waandishi walichagua sehemu ndogo sana iliyobaki hai, 0.001%, kama mwisho wa kiutendaji. Hii inaruhusu run tofauti za modeli kulinganishwa kwa uthabiti. Haimaanishi kwamba biolojia ina ukuta katika umri huo, wala haitambui mtu mzee zaidi anayewezekana.

Seli zisizoweza kujibadilisha kwa urahisi huwa kikwazo cha mapema

Modeli inayofuata inaongeza upotevu wa seli unaosababishwa na mabadiliko. Mabadiliko yanahesabiwa kuwa hatari kwa seli tu yanapoharibu nyenzo muhimu ya kijeni kiasi cha kuifanya seli isiwe

na uwezo wa kufanya kazi. Uwezekano wa hilo kutokea hauna uhakika na unawekwa kwenye modeli badala ya kupimwa kwa kila seli.

Waandishi kwanza walichunguza makundi mawili ya **seli post-mitotic**: seli zilizokomaa ambazo kwa kawaida hazibadilishwi kwa kugawanyika. Mifano yao ilikuwa neuroni za gamba la ubongo na cardiomyocytes, seli za misuli zinazosababisha moyo kukaza.

Upotevu wa neuroni ulipoongezwa kwenye hatari ya msingi iliyogandishwa, idadi ya modeli ilifikia mediana ya **miaka 194** na alama ya mmoja kati ya 100,000 katika **miaka 557**. Kwa upotevu wa cardiomyocytes, thamani hizo zilikuwa **miaka 208** na **miaka 868**. Mediana za kushindwa kwa kiungo pekee, kabla ya vifo vya msingi kuongezwa, zilikuwa takriban miaka 198 na 212.

Matokeo haya hayaonyeshi kwamba ubongo au moyo halisi una saa ya kuhesabu kurudi nyuma. Yanasema kwamba ndani ya modeli hii, karibu kila tatizo jingine linaloendelea likiwa limeondolewa, kupoteza seli kutoka makundi yenye ubadilishaji mdogo wa kawaida huwa muhimu mapema sana kuliko hatari thabiti ya msingi yenyewe.

Ubadilishaji wa seli hubadilisha hesabu

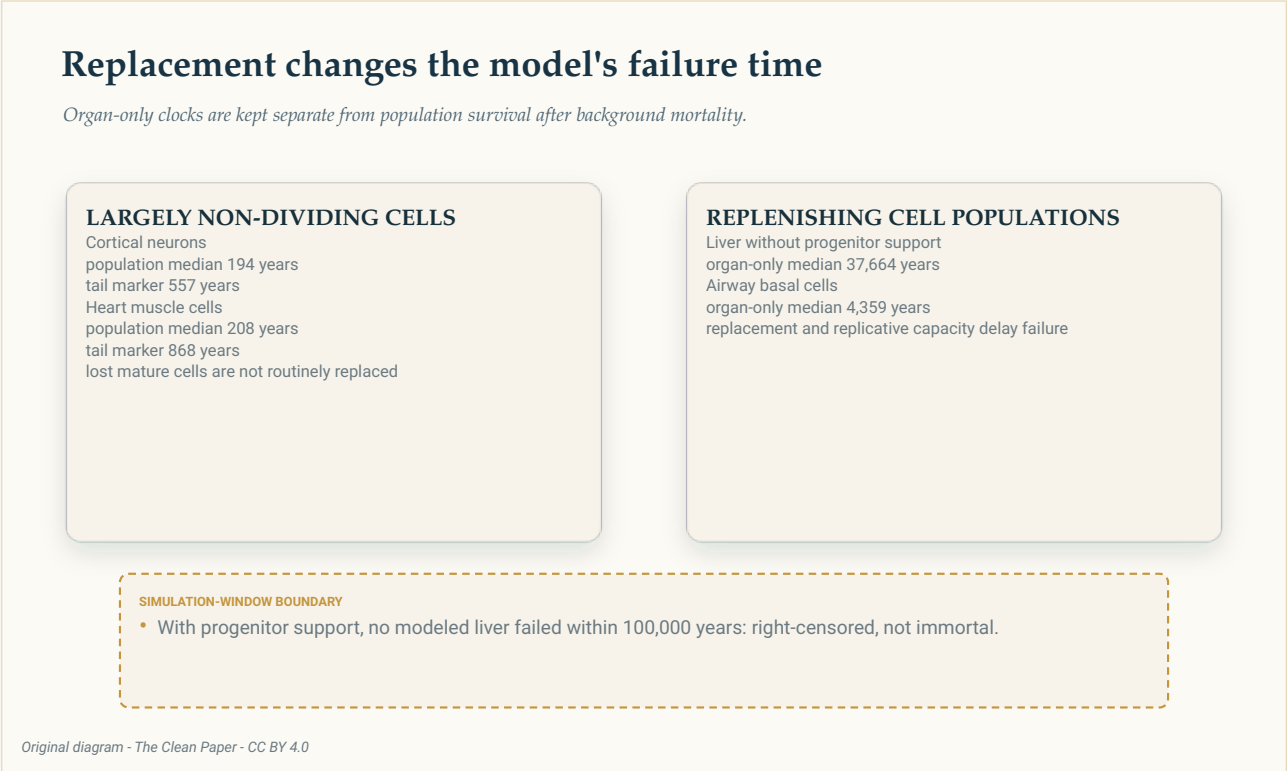
Tishu zinazogawanyika hutenda tofauti kwa sababu seli zilizopotea zinaweza kujazwa upya.

Kwa seli za ini bila msaada kutoka kundi la progenitor, mediana ya muda wa kushindwa kwa kiungo katika modeli ilikuwa **miaka 37,664**. Lakini baada ya hatari ya msingi iliyogandishwa kuongezwa, mediana ya idadi ilishuka tena hadi **miaka 1,755**, karibu na msingi wa kutokuzeeka. Kushindwa kwa ini kunakosababishwa na mabadiliko kulitokea kuchelewa sana kiasi kwamba vifo vya msingi vilitawala kwanza.

Modeli ilipolipa ini kundi la progenitor lenye uwezo wa kujaza seli, hakuna ini lililosimuliwa lililofikia kizingiti cha kushindwa ndani ya **dirisha la miaka 100,000**. Hilo si ini lisilokufa. Ni matokeo yaliyokatwa upande wa kulia: uchunguzi uliisha kabla kushindwa kwa modeli hakujatokea.

Seli za basal za mfumo wa kupumua, ambazo husaidia kujaza upya utando wa njia ya hewa, zilifikia mediana ya kushindwa kwa kiungo ya **miaka 4,359** na alama ya kiungo pekee ya mmoja kati ya 100,000 ya **miaka 7,617**. Baada ya vifo vya msingi kuongezwa, mediana ilikuwa karibu miaka 1,755 na alama ya mkia ilikuwa **miaka 7,132**.

Maelfu haya ya miaka si utabiri kuhusu mapafu au ini. Tishu halisi hupitia uvimbe, fibrosis, uharibifu wa mishipa, saratani, maambukizi na mwingiliano na viungo vingine ambavyo modeli hii iliyopunguzwa haina.



Seli ambazo kwa kiasi kikubwa hazigawanyiki na tishu zinazojazwa upya hujibu tofauti kwa upotevu wa seli katika modeli. Muda wa kushindwa kwa kiungo pekee unatenganishwa na kuishi kwa idadi baada ya vifo vya msingi kuongezwa.

The Clean Paper CC BY 4.0

Tishu nne za modeli hutoa miaka 156 tu chini ya dhana ya uhuru

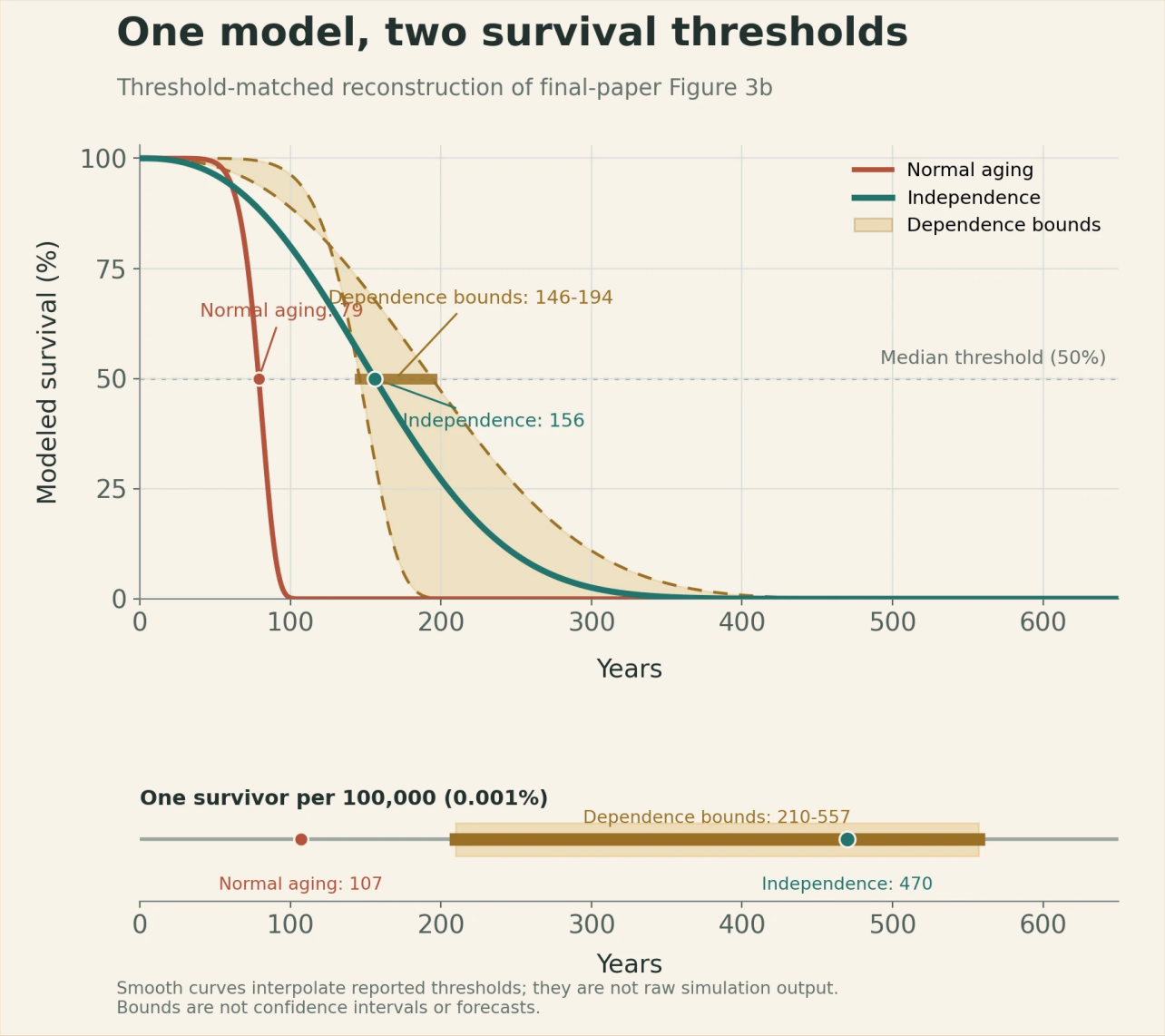
Kisha waandishi waliunganisha neuroni, cardiomyocytes, hepatocytes na seli za basal za mfumo wa kupumua. Mwili uliwakilishwa kama **mfumo wa uaminifu**: sehemu yoyote inayohitajika ikishindwa, kiumbe cha modeli kilishindwa. Hatari ya msingi ya umri wa miaka 30 iliyogandishwa iliendelea kuwepo.

Ili kuunganisha modeli nne za tishu, waandishi waliuchukulia mwili kama mfumo wa mfululizo: kiumbe cha modeli kiliendelea kuishi tu wakati kila sehemu ya tishu inayohitajika iliendelea kufanya kazi. Chini ya **uhuru wa pande zote**, kujua wakati tishu moja ilishindwa kusingebadilisha uwezekano wa tishu nyingine kushindwa, hivyo uwezekano wa kuishi wa tishu nne ungeweza kuzidishwa. Kwa dhana hiyo, mediana ya maisha ya modeli ilikuwa **miaka 156**. Alama ya mmoja kati ya 100,000 ilikuwa **miaka 470**.

Uhuru ni rahisi kihesabu, lakini viungo si mashine huru. Vinashiriki usambazaji wa damu, uvimbe, homoni, neva na msongo wa mfumo mzima. Kushindwa kwa kimoja kunaweza kubadilisha hali katika kingine.

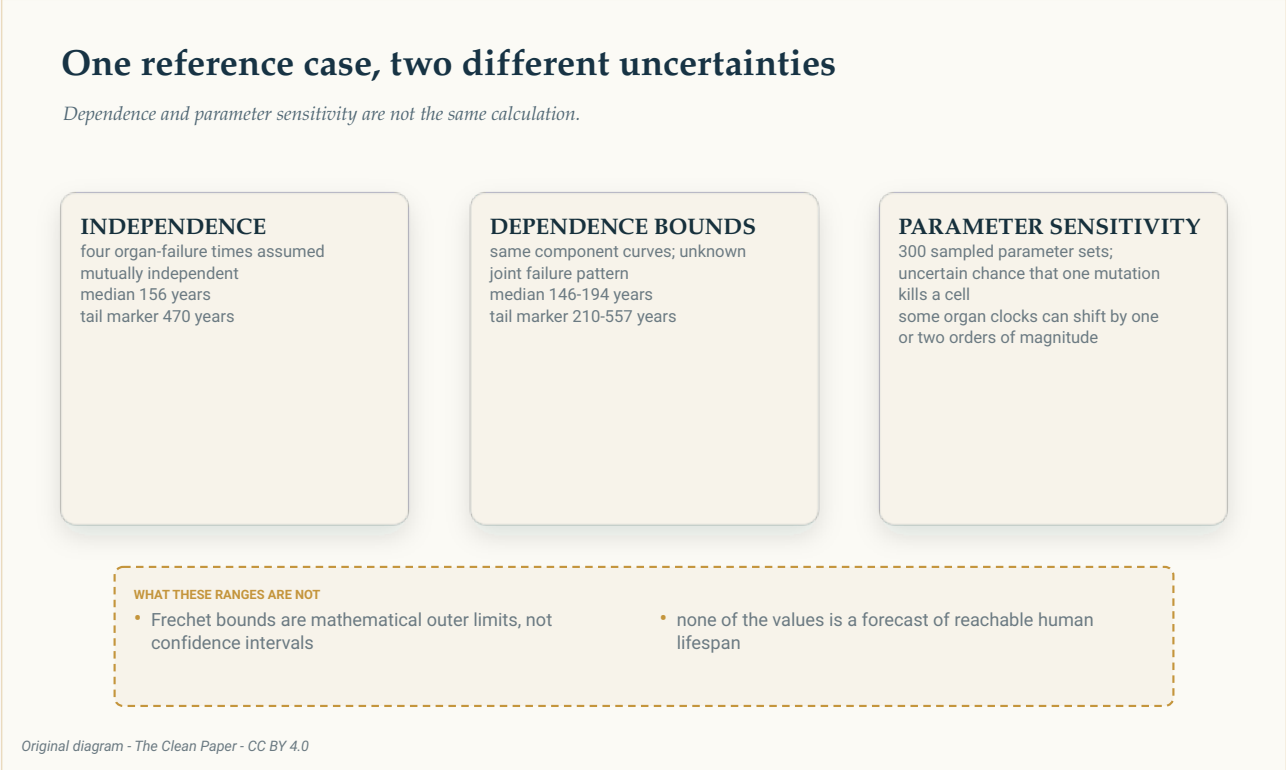
Ili kuonyesha utegemezi usiojulikana unaweza kufanya nini, waandishi walikokotoa **mipaka ya Frechet**: mipaka ya nje ya kihesabu ya mkunjo wa kuishi ulioungani shwa wakati mkunjo wa kuishi wa kila sehemu unajulikana lakini utegemezi kati yake haujulikani. Kipindi cha mediana kilichotokana na hilo kilikuwa **miaka 146 hadi 194**. Kipindi cha mmoja kati ya 100,000 kilikuwa **miaka 210 hadi 557**.

Vipindi hivyo si vipindi vya kujiamini vinavyozunguka utabiri. Thamani ya juu inalingana na muda wa kushindwa uliopangwa kikamilifu pamoja. Kwa zaidi ya sehemu mbili, mpaka wa chini wa Frechet unaweza hata kutolingana na mpangilio wowote wa pamoja unaoweza kufikiwa. Mipaka inaonyesha jibu linaweza kusogea kiasi gani wakati modeli inajua sehemu lakini haijui jinsi kushindwa kwake kunavyosafiri pamoja.



Mstari wa teal ni matokeo ya tishu nne chini ya uhuru. Bahasha ya amber inaunganisha ujenzi upya unaolingana na vizingiti vya mipaka ya utegemezi wa kihesabu, huku mstari wa rangi ya kutu ukitoa rejea ya makala ya kuzeeka kawaida. Kwa sababu data za mwisho za mikunjo ya chanzo hazijachapishwa, mistari laini huunganisha makutano yaliyoripotiwa ya 50% na 0.001%; si kuendesha upya simuleringi. Mipaka ni mipaka ya kihesabu, si vipindi vya kujiamini au utabiri.

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



Matokeo ya uhuru ni hali moja ya rejea. Mipaka ya utegemezi ni mipaka ya nje ya kihesabu, na seti 300 za vigezo zinaonyesha kutokuwa na uhakika wa ziada kuhusu mara ngapi mabadiliko yanadhaniwa kuua seli.

The Clean Paper CC BY 4.0

Mpaka wa utegemezi ni nini?

Tuseme sehemu nne kila moja ina uwezekano unaojulikana wa bado kufanya kazi katika wakati fulani, lakini hatujui kama zina tabia ya kushindwa pamoja. Mipaka ya Frechet hutoa kipindi kipana zaidi kinachoruhusiwa kihesabu kwa matokeo yaliyounganishwa bila kuchagua muundo fulani wa utegemezi. Ni vizuizi kuzunguka taarifa inayokosekana, si ukingo wa makosa kutoka uchunguzi wa binadamu uliorudiwa.

Uwezekano wa mabadiliko kuua seli ni chanzo kikubwa cha kutokuwa na uhakika

Ingizo moja la modeli ni gumu sana: uwezekano kwamba mabadiliko mapya yataua seli.

Kiambatisho kilirudia uchanganuzi katika **seti 300 za vigezo**. Kwa mabadiliko ya herufi moja na pia insertion au deletion fupi, uwezekano uliodhaniwa kwamba mabadiliko moja huua seli ulikuwa na kikomo cha chini cha pamoja cha **1.94 x 10^-7**. Mipaka ya juu mahususi kwa seli ilikuwa **2.25 x 10^-4** kwa neuroni, **1.08 x 10^-4** kwa cardiomyocytes, **1.02 x 10^-4** kwa hepatocytes, **1.60 x 10^-4** kwa

seli progenitor za ini na **1.77 x 10^-4** kwa seli basal za njia ya hewa. Thamani zilichaguliwa kwa kujitegemea kwenye skeli ya logarithmic, hivyo zingeweza kutofautiana kwa orders of magnitude badala ya asilimia chache.

Kubadilisha ingizo hizi zisizo na uhakika kulisogeza baadhi ya umri wa kushindwa kwa tishu kwa factor za takriban 10 hadi 100. Hata hivyo, kila seti ya vigezo iliyojaribiwa ilihifadhi mpangilio mpana uleule: tishu zisizogawanyika zilifika kwenye kikomo cha mabadiliko mapema kuliko tishu zinazojazwa upya. Uthabiti huo wa mpangilio unaunga mkono ulinganisho kati ya aina za tishu, lakini hautuambii ni makadirio gani hasa ya muda wa maisha yaliyo sahihi.

Uchanganuzi wa unyeti hujibu, “Je, hitimisho linaendelea kusimama wakati ingizo lisilo na uhakika linabadilika?” Hauonyeshi ni thamani gani ya ingizo iliyo kweli.

Modeli inaondoa biolojia ambayo kwa kawaida ingefika kwanza

Hali hii inajumuisha makundi manne tu ya seli. Inachukulia mabadiliko hatari kama matukio huru katika kiwango cha seli na inawakilisha kushindwa kwa kiungo kwa vizingiti vya idadi ya seli vilivyochaguliwa. Inaacha nje dysfunction isiyoua seli, ambapo seli inaendelea kuishi lakini inafanya kazi vibaya. Inaacha nje upanuzi wa clones zilizoharibika zinazoshindana na kushinda seli zenye afya. Inarahisisha mwingiliano kati ya viungo.

Saratani pia imewekwa pembeni. Modeli inadhani mabadiliko ya kuelekea saratani yanaondolewa na ufuatiliaji wa mfumo wa kinga, hivyo saratani haiongezeki na umri. Feedback zinazoendelea za uvimbe, endocrine, mishipa na neva hazipo.

Kuna tatizo la kina zaidi la hali kinyume na uhalisia pia. Kasi za mabadiliko zilikadiriwa kutoka tishu halisi ndani ya miili halisi inayopitia kuzeeka. Lakini modeli kisha inaweka kasi hizo katika mwili ambao oxidative stress na michakato mingine inayoendelea ya kuzeeka imeondolewa. Hakuna idadi ya watu ambayo msingi huo ulioounganishwa unaweza kuthibitishwa moja kwa moja.

Kuongeza njia zilizoachwa nje za kushindwa kungeweza tu kufanya mpaka wa juu uliopendekezwa ufike mapema. Kusingefanya umri ulioripotiwa uwe rahisi kufikiwa.

Nambari kubwa zinatumikaje kweli

Ukisoma mbele, makala inaonekana kusogea kutoka miaka 1,759 hadi 156. Ukisoma kwa mwelekeo wa nyuma, kusudi lake linaonekana wazi zaidi.

Msingi wa miaka 1,759 umefanywa kuwa wa kupindukia kimakusudi. Unaweka ulimwengu ambamo umri hauongezi tena hatari nyingi. Upotevu unaosababishwa na mabadiliko katika ubongo na moyo uliowakilishwa kisha unauvuta ulimwengu huo kurudi kwenye kipindi ambacho bado kiko zaidi ya

uhai wa binadamu uliozingatiwa lakini chini sana ya msingi huo bandia.

Pengo hilo linaunga mkono wazo finyu: mkusanyiko wa mabadiliko ya somatic unaweza kubaki kikwazo chenye maana hata kama michakato mingi mingine inayoendelea ya kuzeeka ingetoweka. Halithibitishi kwamba mabadiliko ndiyo sababu pekee ya kuzeeka. Halipendekezi kwamba kuondoa mabadiliko kutaleta umri ulioripotiwa. Utafiti hauundi modeli ya hatua ya matibabu wala madhara na mabadilishano ya faida na hasara yanayotokana na kubadilisha kasi za mabadiliko.

Thamani ya zoezi hili si ahadi ya maisha marefu sana. Ni njia ya kuuliza ni kushindwa gani kunabaki baada ya yale ya wazi kuondolewa.

Muhtasari safi

Utafiti huu ulitumia modeli ya demografia na uaminifu wa tishu kuuliza jinsi upotevu wa seli unaosababishwa na mabadiliko unaweza kuweka kikomo cha maisha katika ulimwengu wa kinyume na uhalisia ambamo karibu kila mchakato mwingine unaoendelea wa kuzeeka umeondolewa. Vifo vya msingi viligandishwa milele katika kiwango cha sasa cha Uswisi cha umri wa miaka 30. Makundi manne tu ya seli yaliyounganishwa kwenye modeli, na hakuna upandikizaji au hatua ya kupunguza mabadiliko iliyoruhusiwa. Chini ya dhana ya uhuru, modeli ilitoa mediana ya maisha ya miaka 156 na alama ya kuishi ya mmoja kati ya 100,000 ya miaka 470. Waandishi waliporuhusu uhusiano wowote unaowezekana kihesabu kati ya kushindwa kwa tishu, mipaka ya nje ilipanua thamani hizo hadi miaka 146-194 na 210-557. Neuroni na seli za misuli ya moyo zikawa vikwazo vya mapema kuliko makundi ya ini na njia ya hewa yaliyowakilishwa. Haya ni matokeo ya simuleringi yenye masharti, si mipaka ya binadamu iliyozingatiwa, utabiri wa matibabu au ushahidi kwamba watu wanaweza kuishi hadi umri huo.

Ukaguzi bila chumvi

Kile makala inaonyesha: Katika modeli iliyopunguzwa kimakusudi, upotevu unaosababishwa na mabadiliko katika seli ambazo kwa kiasi kikubwa hazigawanyiki huwa kikwazo muhimu mapema zaidi kuliko hatari ndogo ya vifo vya msingi iliyogandishwa. Matokeo mahususi hutegemea modeli ya kiungo, dhana za utegemezi na vigezo vya mabadiliko hatari.

Kile ambacho ni muhimu lakini kina masharti: Mediana iliyounganishwa ni miaka 156 chini ya uhuru wa pande zote. Kwa mikunjo ileile ya sehemu lakini utegemezi usiojulikana, mipaka ya nje ya kihesabu inatoa miaka 146-194. Alama ya modeli ya mmoja kati ya 100,000 ni miaka 470 chini ya uhuru na miaka 210-557 katika mipaka.

Kile ambacho haionyeshi: Kwamba watu wanaweza kuishi miaka 194 au 557; kwamba umri huo ni mipaka migumu ya kibaolojia; kwamba mabadiliko ya somatic ndiyo sababu pekee ya kuzeeka; kwamba matibabu yoyote yanaweza kuondoa michakato mingine ya kuzeeka; au kwamba kupunguza mabadiliko kungetoa matokeo ya modeli.

Vikwazo vikuu: Makundi manne ya seli yanawakilisha mwili mzima; vifo vya msingi vinagandishwa katika umri wa miaka 30 milele; saratani na michakato mingine inayoendelea ya kuzeeka huondolewa kwa dhana; mwingiliano wa viungo umerahisishwa; kasi za mabadiliko zinatoka katika tishu halisi zinazozeeka; vizingiti kadhaa vya kushindwa na uwezekano wa kifo cha seli ni chaguo za modeli; na hali kuu ya kinyume na uhalisia haiwezi kupimwa katika idadi sawa ya binadamu.

Msomaji wa kawaida awe na imani kiasi gani? Imani kubwa kwamba nambari zilizoripotiwa zinafuata kutoka modeli na vigezo vilivyotajwa. Imani ya wastani katika tofauti ya jumla kati ya tishu zisizogawanyika na tishu zinazojazwa upya chini ya masharti hayo. Imani ndogo sana kwamba umri wowote wa kichwa cha habari unatabiri muda wa maisha ya binadamu unaoweza kufikiwa.

Vyanzo

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