The Clean Paper

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

Мадэль ліквідавала амаль усе прагрэсіўныя працэсы старэння. Уяўны эксперымент усё адно завяршылі саматычныя мутацыі

Мадэль не сцвярджае, што людзі могуць жыць 194 гады. Яна фіксуе фонавую смяротнасць на ўзроўні 30-гадовага ўзросту, выключае амаль усе іншыя прагрэсіўныя механізмы старэння і пытаецца, калі страта клетак праз мутацыі ў чатырох змадэляваных тканках выклікала б адмову. Вялікія лікі — умоўныя вынікі, а не дасягальныя ўзросты або прадказанні лячэння.

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

Мадэль ліквідавала амаль усе прагрэсіўныя працэсы старэння. Уяўны эксперымент усё адно завяршылі саматычныя мутацыі

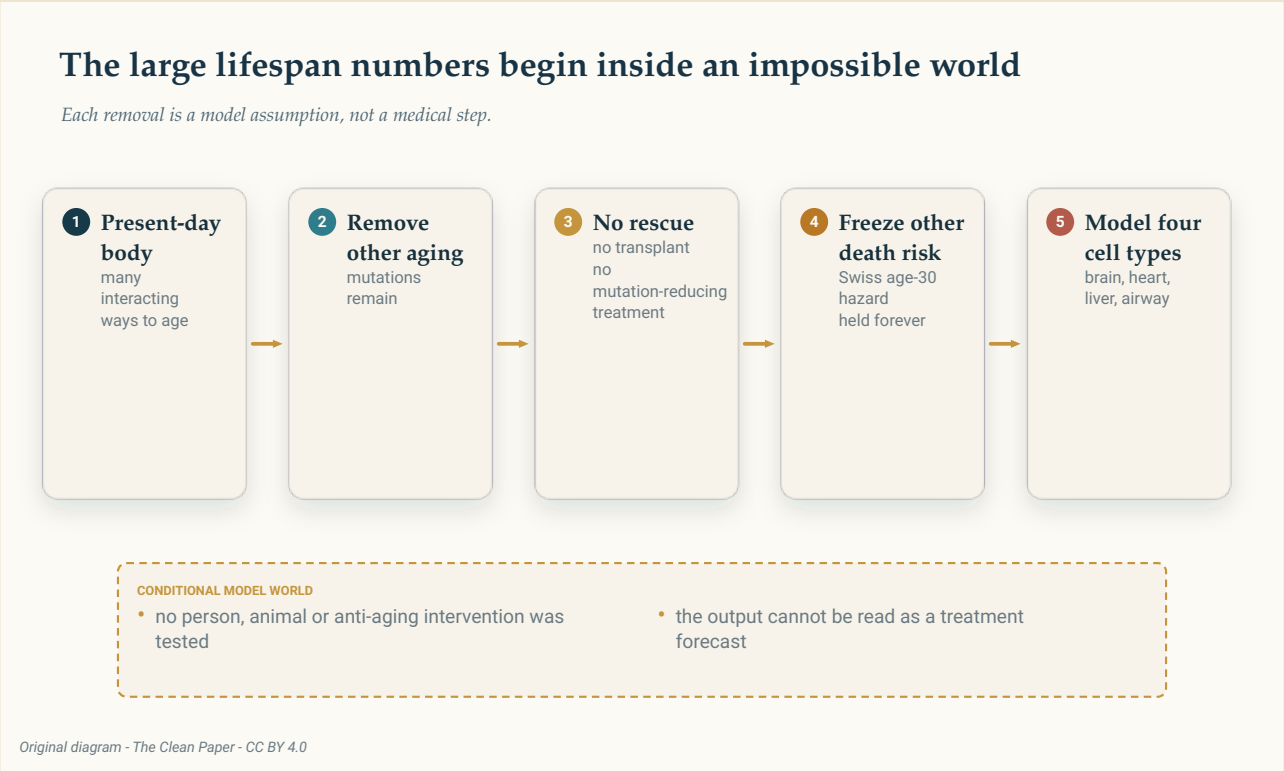
Уявіце чалавечае цела, у якім амаль усе знаёмыя працэсы старэння выключаны. Крывяносныя сасуды паступова не пагаршаюцца. Бялкі з часам не губляюць якасць. Запаленне, рак і іншыя звязаныя з узростам збоі не пачашчаюцца са старэннем. Ніводны орган не перасаджваюць, і ніякае лячэнне не запавольвае назапашванне змен ДНК унутры клетак.

Што выйдзе са строю наступным?

Новае вылічальнае даследаванне аб'яднала матэматычныя крывыя выжывання насельніцтва з камп'ютарнымі сімуляцыямі страты клетак праз мутацыі ў чатырох тканках. Яно прапануе адзін умоўны адказ: паступовая страта клетак пасля шкодных **саматычных мутацый** урэшце можа стаць вузкім месцам, асабліва ў мозгу і сэрцы. Саматычная мутацыя — гэта змена ДНК, якую адна клетка цела набывае цягам жыцця. Яна не перадаецца праз яйцаклетку або сперматазоід, а большасць такіх змен не забівае клетку і не выклікае хваробу.

Найбольш цытаваны вынік даследавання — змадэляваная медыянная працягласць жыцця ад **146 да 194 гадоў**, у залежнасці ад таго, як дазволена залежаць адна ад адной адмовам у чатырох тканках. Але гэта не ацэнка таго, колькі людзі могуць жыць сёння. Гэта не прадказаны вынік лячэння. Ніякіх людзей, жывёл або ўмяшанняў супраць старэння не выпрабоўвалі.

Гэты лік атрыманы ў наўмысна нерэалістычнай мадэлі. Галоўны вынік тут — зразумець, як паводзіць сябе такі ўмоўны свет.



Перш чым пытацца, што зробіць страта клетак праз мутацыі, мадэль ліквідуе амаль усе прагрэсіўныя працэсы старэння. Гэта ўмоўны мадэльны свет, а не план лячэння.

The Clean Paper CC BY 4.0

Спачатку стварыце насельніцтва, якое амаль не старэе

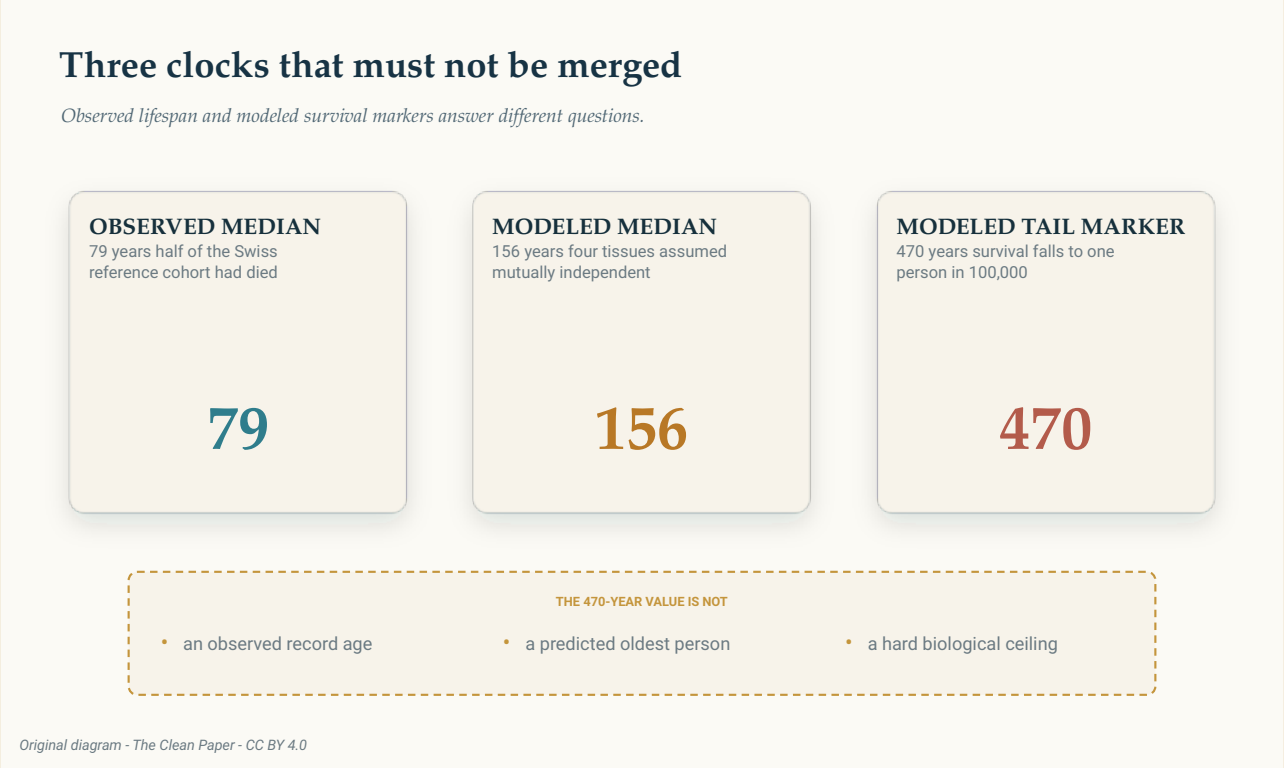
Аўтары пачалі з даных пра смяротнасць у Швейцарыі. Яны зафіксавалі гадавую рызыку смерці на ўзроўні, вымераным прыкладна ў 30 гадоў, і далей назаўсёды ўтрымлівалі гэтую нізкую рызыку нязменнай. У рэальным жыцці смяротнасць рэзка расце з узростам. У гэтай базавай мадэлі — не.

Нават гэта спрошчанае насельніцтва і надалей губляе людзей праз **фонавую смяротнасць**: усе прычыны смерці па-за змадэляваным мутацыйным працэсам. Але паколькі рызыка ніколі не расце, арыфметыка расцягваецца да надзвычайных маштабаў. Змадэляваная медыянная рэшткавая працягласць жыцця складае **1 759 гадоў**. Момант, калі з кожных 100 000 людзей пачатковай папуляцыі жывым застаецца толькі адзін чалавек, надыходзіць праз **29 221 год**.

Ніводны з гэтых лікаў не з'яўляецца біялагічным сцвярджэннем. Яны паказваюць, што адбываецца, калі нізкую гадавую рызыку ранняй дарасласці бясконца працягваюць у будучыню.

У артыкуле выкарыстана некалькі «гадзіннікаў», якія нельга змешваць:

- **Назіраная медыяна** ў швейцарскай рэферэнтнай папуляцыі складала 79 гадоў.
- Выкарыстаны ў артыкуле рэкорд чалавечага даўгалецця складаў 122 гады.
- **Змадэляваная медыяна** — гэта час, да якога памерла палова сімуляванай папуляцыі.
- Змадэляваны **максімум** у артыкуле — не ўзрост найстарэйшага магчымага чалавека. Гэта момант, калі выжыванне падае да 0,001%, то-бок да аднаго жывога чалавека на кожныя 100 000 тых, хто быў на пачатку.



Назіраная працягласць жыцця, змадэляваная медыяна і змадэляваны парог выжывання «адзін са 100 000» адказваюць на розныя пытанні. Парог 470 гадоў не з'яўляецца прадказаннем рэкорднага ўзросту або жорсткай біялагічнай мяжой.

The Clean Paper CC BY 4.0

Чаму аднаго жывога чалавека са 100 000 называюць «максімумам»?

Сімуляцыя з плаўнай крывой выжывання можа ніколі не дасягнуць дакладнага нуля. Таму аўтары выбралі вельмі малую долю тых, хто выжыў, — 0,001% — як аперацыйны канчатковы пункт. Гэта дазваляе паслядоўна параўноўваць розныя запускі мадэлі. Гэта не азначае, што біялогія мае сцяну ў гэтым узросце, і не вызначае найстарэйшага магчымага індывіда.

Клеткі, якія не могуць лёгка аднаўляцца, першымі становяцца вузкім месцам

Наступная мадэль дадае страту клетак праз мутацыі. Мутацыю лічаць смяротнай толькі тады, калі яна пашкоджвае дастаткова важны генетычны матэрыял, каб клетка страціла функцыянальнасць. Імавернасць гэтага невядомая і мадэлюецца, а не вымяраецца для кожнай клеткі.

Спачатку аўтары разгледзелі дзве папуляцыі **постмітатычных клетак**: сталых клетак, якія звычайна не замяняюцца шляхам дзялення. Прыкладамі былі коркавыя нейроны і кардыяміяцыты — мышачныя клеткі, якія прымушаюць сэрца скарачацца.

Пасля дадання страты нейронаў да зафіксаванай фонавай рызыкі змадэляваная папуляцыя дасягала медыяны **194 гады**, а парога «адзін са 100 000» — праз **557 гадоў**. Для страты кардыяміяцытаў гэтыя значэнні складалі адпаведна **208 гадоў** і **868 гадоў**. Медыянны час адмовы самога органа, да дадання фонавай смяротнасці, складаў каля 198 і 212 гадоў.

Гэтыя вынікі не паказваюць, што рэальныя мозг або сэрца маюць убудаваны таймер зваротнага адліку. Яны азначаюць, што ўнутры гэтай мадэлі, пасля ліквідацыі амаль усіх іншых прагрэсіўных праблем, страта клетак з папуляцый, якія амаль не аднаўляюцца звычайным шляхам, становіцца важнай значна раней, чым нязменная фонавая рызыка сама па сабе.

Аднаўленне клетак змяняе арыфметыку

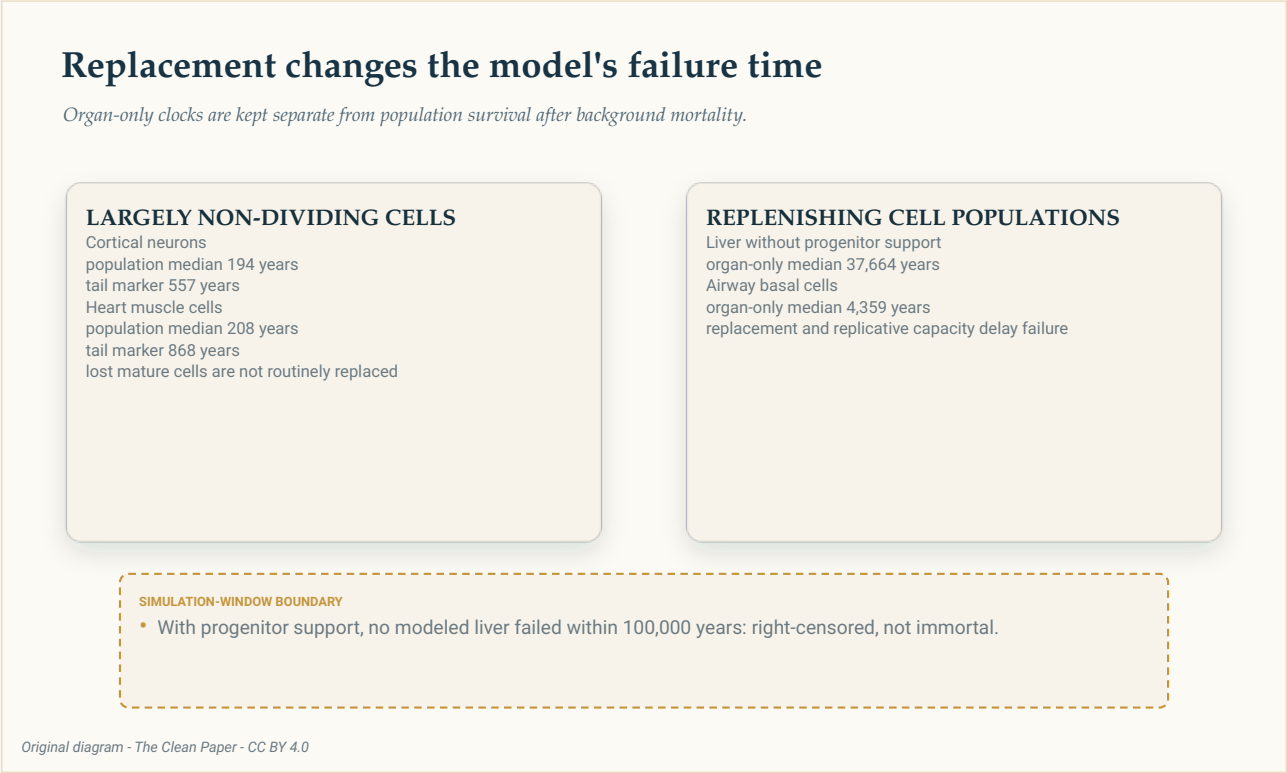
Тканкі, клеткі якіх дзеляцца, паводзяць сябе інакш, бо страчаныя клеткі можна папаўняць.

Для клетак печані без падтрымкі папуляцыі клетак-папярэднікаў змадэляваны медыянны час адмовы органа складаў **37 664 гады**. Аднак пасля дадання зафіксаванай фонавай рызыкі медыяна папуляцыі зноў падала да **1 755 гадоў**, блізка да базавай мадэлі без старэння. Абумоўленая мутацыямі адмова печані надыходзіла настолькі позна, што раней пачыналі дамінаваць фонавыя смерці.

Калі мадэль надавала печані папуляцыю клетак-папярэднікаў, здольных папаўняць клеткі, ніводная змадэляваная печань не дасягала парога адмовы ў межах **100 000-гадовага акна**. Гэта не бессмяротная печань. Гэта вынік з правым цэнзураваннем: назіранне завяршылася да наступлення змадэляванай адмовы.

Базальныя клеткі дыхальных шляхоў, якія дапамагаюць аднаўляць іх высціланне, дасягалі змадэляванай медыяны адмовы органа праз **4 359 гадоў**, а парога «адзін са 100 000» толькі для органа — праз **7 617 гадоў**. Пасля дадання фонавай смяротнасці медыяна складала каля 1 755 гадоў, а парог у хвасце размеркавання — **7 132 гады**.

Гэтыя тысячы гадоў не з’яўляюцца прадказаннямі для лёгкіх або печані. Рэальныя тканкі зазнаюць запаленне, фіброз, сасудзістае пашкоджанне, рак, інфекцыі і ўзаемадзеянне з іншымі органамі, якіх у гэтай ачышчанай мадэлі няма.



Клеткі, якія пераважна не дзеляцца, і тканкі, што аднаўляюцца, па-рознаму рэагуюць на змадэляваную страту клетак. Час адмовы толькі органа аддзелены ад выжывання папуляцыі пасля дадання фонавай смяротнасці.

The Clean Paper CC BY 4.0

Чатыры змадэляваныя тканкі даюць 156 гадоў толькі пры незалежнасці

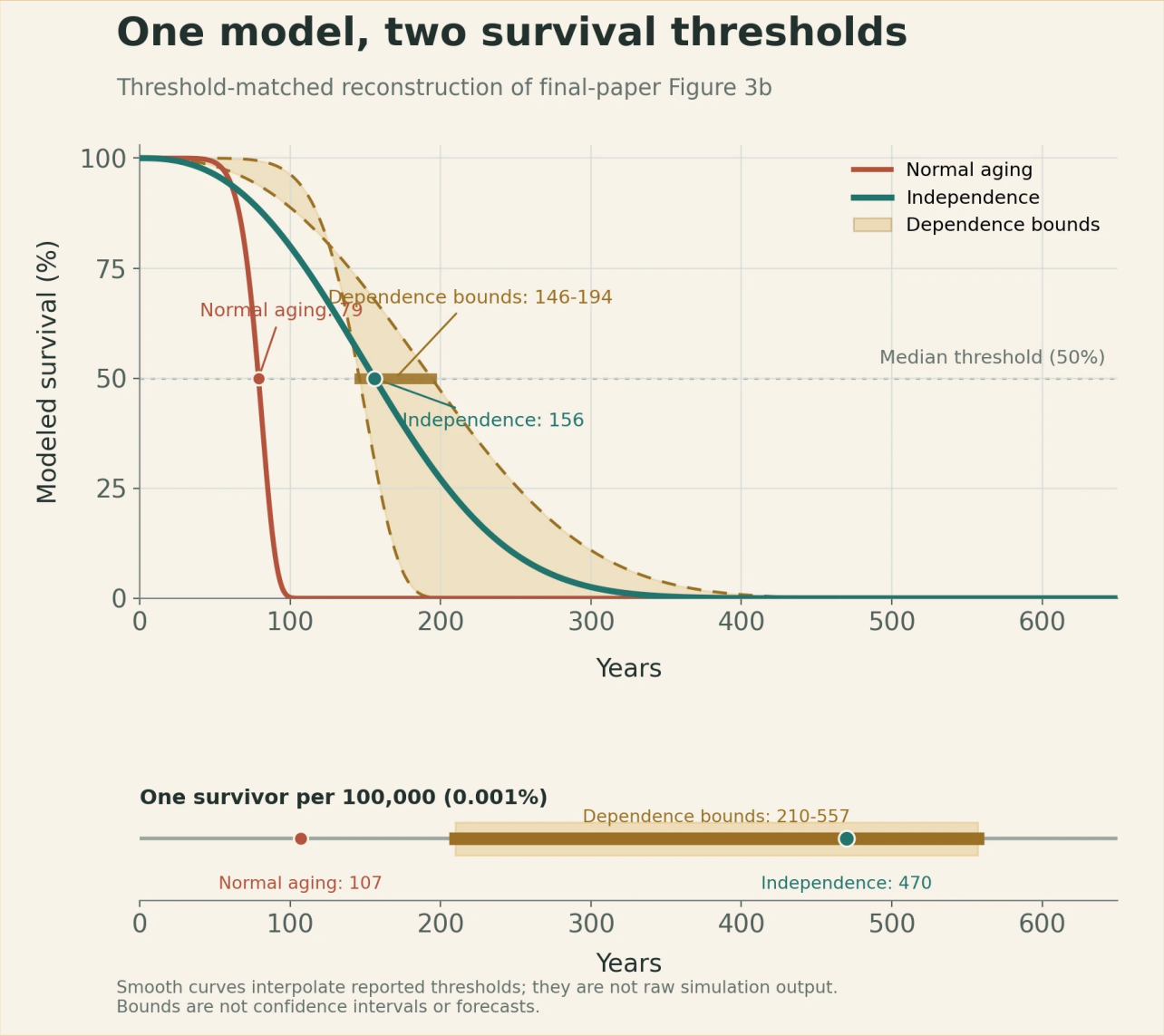
Потым аўтары аб’ядналі нейроны, кардыяміяцыты, гепатацыты і базальныя клеткі дыхальных шляхоў. Цела было прадстаўлена як **сістэма надзейнасці**: калі адмаўляў любы неабходны кампанент, змадэляваны арганізм таксама адмаўляў. Зафіксаваная фонавая рызыка ўзроўню 30 гадоў заставалася ў сіле.

Каб аб’яднаць чатыры тканкавыя мадэлі, аўтары разглядалі цела як паслядоўную сістэму: змадэляваны арганізм выжываў толькі датуль, пакуль працаваў кожны неабходны тканкавы кампанент. Пры **ўзаемнай незалежнасці** веданне пра час адмовы адной тканкі не змяняла б імавернасці адмовы іншай, таму чатыры імавернасці выжывання можна было перамножыць. Пры гэтым дапушчэнні змадэляваная медыянная працягласць жыцця складала **156 гадоў**. Адзнака «адзін са 100 000» — **470 гадоў**.

Незалежнасць матэматычна зручная, але органы не з'яўляюцца незалежнымі машынамі. Яны маюць агульнае кровазабеспячэнне, запаленне, гармоны, нервы і сістэмны стрэс. Адмова аднаго органа можа змяняць умовы ў іншым.

Каб паказаць, як невядомая залежнасць можа змяніць вынік, аўтары вылічылі **межы Фрэшэ**: матэматычныя вонкавыя межы для сумеснай крывой выжывання, калі крывая кожнага кампанента вядомая, але залежнасць паміж імі — не. Атрыманы дыяпазон медыяны складаў **ад 146 да 194 гадоў**. Дыяпазон для парога «адзін са 100 000» — **ад 210 да 557 гадоў**.

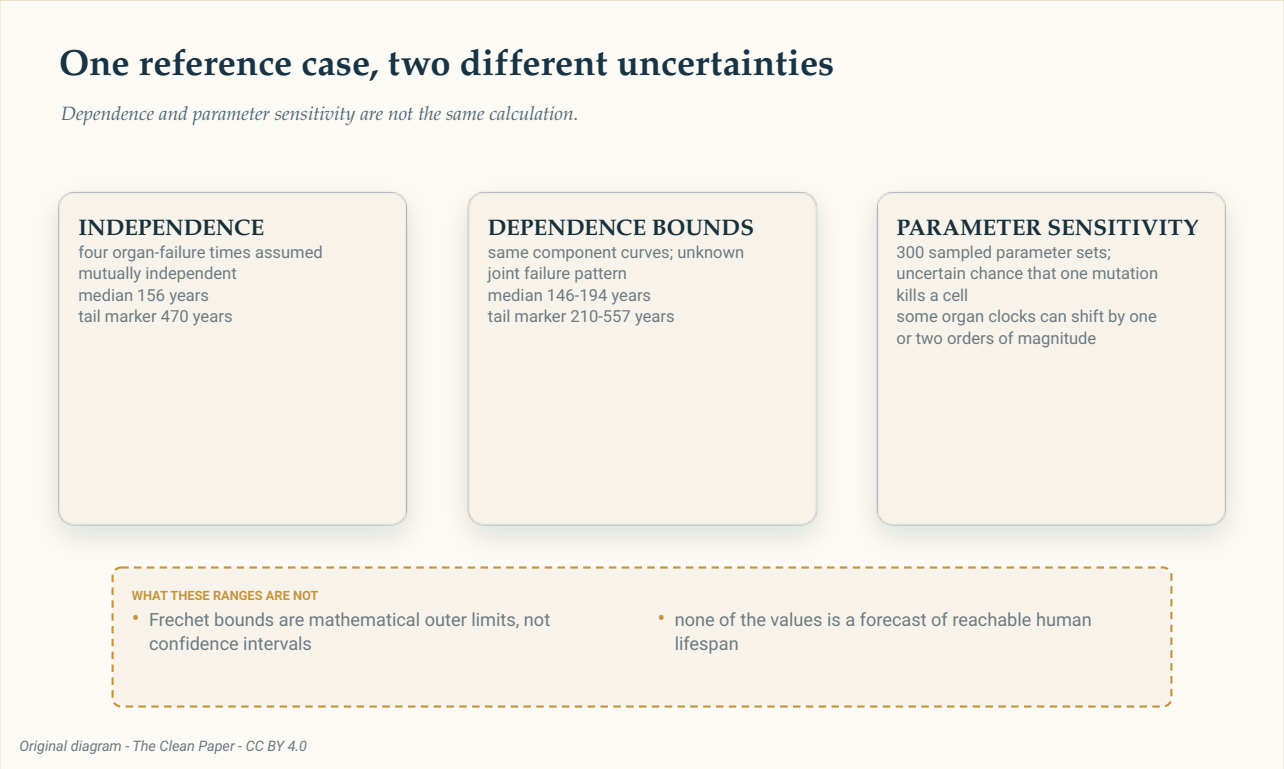
Гэтыя дыяпазоны не з'яўляюцца даверными інтэрваламі вакол прадказання. Верхняе значэнне адпавядае ідэальна ўзгодненым момантам адмовы. Для больш чым двух кампанентаў ніжняя мяжа Фрэшэ можа ўвогуле не адпавядаць ніводнаму дасягальнаму сумеснаму шаблону. Межы паказваюць, наколькі можа змяняцца адказ, калі мадэль ведае асобныя часткі, але не ведае, як іх адмовы адбываюцца разам.



Бірузовая крывая паказвае вынік для чатырох тканак пры незалежнасці. Бурштынавая абалонка злучае

рэканструкцыі матэматычных межаў залежнасці, узгодненыя па парогах, а іржава-чырвоная крывая паказвае рэферэнтнае нармальнае старэнне з артыкула. Паколькі канчатковыя даныя зыходнай крывой не апублікаваныя, плаўныя лініі інтэрпалююць паведамленыя перасячэнні на ўзроўнях 50% і 0,001%; гэта не паўторны запуск сімуляцыі. Межы з'яўляюцца матэматычнымі абмежаваннямі, а не даверными інтэрваламі або прадказаннямі.

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



Вынік пры незалежнасці з'яўляецца адным рэферэнтным выпадкам. Межы залежнасці — матэматычныя вонкавыя абмежаванні, а 300 набораў параметраў паказваюць дадатковую нявызначанасць адносна таго, як часта мутацыя лічыцца смяротнай для клеткі.

The Clean Paper CC BY 4.0

Што такое мяжа залежнасці?

Выкажам здагадку, што для чатырох кампанентаў вядомая імавернасць заставацца працаздольнымі ў пэўны момант, але невядома, ці схільныя яны адмаўляць разам. Межы Фрэшэ даюць найшырэйшы матэматычна дазволены дыяпазон сумеснага выніку без выбару канкрэтнага шаблону залежнасці. Гэта абмежавальныя рамкі вакол адсутнай інфармацыі, а не хібнасці з паўторных назіранняў за людзьмі.

Імавернасць смяротнай мутацыі — вялікая крыніца нявызначана

Адзін параметр мадэлі асабліва цяжка вызначыць: імавернасць таго, што новая мутацыя будзе смяротнай для клеткі.

У дадатку аналіз паўтарылі для **300 набораў параметраў**. І для аднануклеатыдных мутацый, і для кароткіх уставак або дэлецый меркаваная імавернасць таго, што адна мутацыя заб'е клетку, мела агульную ніжнюю мяжу **1,94 x 10^-7**. Верхнія межы для асобных тыпаў клетак складалі **2,25 x 10^-4** для нейронаў, **1,08 x 10^-4** для кардыяміяцытаў, **1,02 x 10^-4** для гепатацытаў, **1,60 x 10^-4** для клетак-папярэднікаў печані і **1,77 x 10^-4** для базальных клетак дыхальных шляхоў. Значэнні незалежна выбіралі на лагарыфмічнай шкале, таму яны маглі адрозніваццa на парадкі велічыні, а не толькі на некалькі працэнтаў.

Змена гэтых нявызначаных параметраў зрушвала ўзрост адмовы некаторых тканак прыкладна ў 10–100 разоў. Аднак усе правераныя наборы параметраў захоўвалі той самы агульны парадак: тканкі, якія не дзеляцца, станавіліся абмежаванымі мутацыямі раней, чым тканкі, якія аднаўляюцца. Устойлівасць гэтага парадку падтрымлівае параўнанне тыпаў тканак, але не паказвае, якая менавіта ацэнка працягласці жыцця правільная.

Аналіз адчувальнасці адказвае на пытанне: «Ці захоўваецца выснова, калі нявызначаныя параметры змяняюцца?» Ён не вызначае, якое значэнне параметра сапраўднае.

Мадэль ліквідуе біялогію, якая звычайна дала б збой раней

Сцэнар змяшчае толькі чатыры папуляцыі клетак. Ён разглядае смяротныя мутацыі як незалежныя падзеі на ўзроўні клетак і прадстаўляе адмову органаў з дапамогай выбраных парогаў колькасці папуляцыі. Ён не ўлічвае сублетальную дысфункцыю, калі клетка выжывае, але працуе дрэнна. Не ўлічвае разрастанне пашкоджаных клонаў, якія выцясняюць здаровыя клеткі. Узаемадзеянні паміж органамі спрошчаныя.

Рак таксама адкладзены ўбок. Мадэль дапускае, што злаякасныя трансфармацыі ліквідуюцца імунным наглядам, таму частата раку не расце з узростам. Прагрэсіўныя запаленчыя, эндакрынныя, сасудзістыя і нейронныя зваротныя сувязі адсутнічаюць.

Ёсць і глыбейшая контрфактычная праблема. Частоты мутацый ацэненыя ў рэальных тканках унутры рэальных целаў, якія старэюць. Потым мадэль пераносіць гэтыя частоты ў цела, дзе акісляльны стрэс і іншыя прагрэсіўныя працэсы старэння ліквідаваныя. Не існуе папуляцыі, у якой такое спалучанае дапушчэнне можна было б непасрэдна праверыць.

Даданне прапушчаных спосабаў адмовы магло б толькі наблізіць прапанаваную

верхнюю мяжу. Яно не зрабіла б паведамленыя ўзросты лягчэй дасягальнымі.

Для чаго насамрэч патрэбныя вялікія лікі

Калі чытаць наперад, здаецца, што артыкул рухаецца ад 1 759 гадоў да 156. Калі чытаць у зваротным кірунку, яго мэта становіцца яснейшай.

Базавыя 1 759 гадоў наўмысна абсурдныя. Яны ствараюць свет, у якім узрост больш не павышае большасць рызык. Абумоўленая мутацыямі страта клетак у змадэляваных мозгу і сэрцы потым вяртае гэты свет да дыяпазону, які і далей перавышае назіранае чалавечае выжыванне, але значна ніжэйшы за штучную базавую мадэль.

Гэты разрыў падтрымлівае вузкую ідэю: назапашванне саматычных мутацый можа заставацца істотным абмежаваннем, нават калі многія іншыя прагрэсіўныя працэсы старэння знікнуць. Ён не ўстанаўлівае, што мутацыі — адзіная прычына старэння. Ён не азначае, што ліквідацыя мутацый дасць паведамленыя ўзросты. Даследаванне не мадэлюе ні ўмяшанне, ні шкоду і кампрамісы ад змены частаты мутацый.

Каштоўнасць практыкавання не ў абяцанні надзвычай доўгага жыцця. Гэта спосаб спытаць, якія адмовы застануцца пасля ліквідацыі відавочных.

Коратка

У гэтым даследаванні дэмаграфічную мадэль і мадэль надзейнасці тканак выкарысталі, каб спытаць, як страта клетак праз мутацыі магла б абмежаваць працягласць жыцця ў контрфактычным свеце, дзе амаль усе іншыя прагрэсіўныя працэсы старэння ліквідаваныя. Фонавую смяротнасць назаўсёды зафіксавалі на сучасным швейцарскім узроўні для 30-гадовага ўзросту. Аб’ядналі толькі чатыры змадэляваныя папуляцыі клетак, а перасадку або ўмяшанні для змяншэння мутацый не дазвалялі. Пры дапушчэнні незалежнасці мадэль дала медыянную працягласць жыцця 156 гадоў і парог выжывання «адзін са 100 000» у 470 гадоў. Калі аўтары дазволілі любую матэматычна магчымую сувязь паміж адмовамі тканак, вонкавыя межы пашырылі гэтыя значэнні да 146–194 і 210–557 гадоў. Нейроны і клеткі сардэчнай мышцы станавіліся ранейшымі вузкімі месцамі, чым змадэляваныя папуляцыі печані і дыхальных шляхоў. Гэта ўмоўныя вынікі сімуляцыі, а не назіраныя межы для чалавека, прадказанні лячэння або доказы таго, што людзі могуць дажываць да такіх узростаў.

Праверка без прыкрас

Што паказвае артыкул: у наўмысна спрошчанай мадэлі страта клетак праз мутацыі ў папуляцыях, якія пераважна не дзеляцца, становіцца важным вузкім месцам значна раней, чым зафіксаваная нізкая фонавая рызыка смерці. Дакладныя вынікі залежаць ад мадэлі органаў, дапушчэнняў пра залежнасць і параметраў смяротных мутацый.

Што карыснае, але ўмоўнае: інтэграваная медыяна складае 156 гадоў пры ўзаемнай незалежнасці. Для тых жа крывых кампанентаў, але невядомай залежнасці, матэматычныя вонкавыя межы даюць 146–194 гады. Адзнака «адзін са 100 000» складае 470 гадоў пры незалежнасці і 210–557 гадоў у межах залежнасці.

Чаго праца не паказвае: што людзі могуць жыць 194 або 557 гадоў; што гэтыя ўзросты з'яўляюцца жорсткімі біялагічнымі межамі; што саматычныя мутацыі — адзіная прычына старэння; што любое лячэнне можа ліквідаваць іншыя працэсы старэння; або што змяншэнне мутацый дасць змадэляваны вынік.

Галоўныя абмежаванні: чатыры папуляцыі клетак прадстаўляюць усё цела; фонавая смяротнасць назаўсёды зафіксаваная на ўзроўні 30 гадоў; рак і іншыя прагрэсіўныя механізмы старэння ліквідаваныя дапушчэннем; узаемадзеянні органаў спрошчаныя; частоты мутацый паходзяць з рэальных тканак, якія старэюць; некалькі парогаў адмовы і смяротных імавернасцяў з'яўляюцца выбарам мадэлі; цэнтральны контрфактычны сцэнар немагчыма праверыць у эквівалентнай чалавечай папуляцыі.

Якой павінна быць упэўненасць звычайнага чытача? Высокай у тым, што паведамленыя лікі вынікаюць з заяўленай мадэлі і параметраў. Умеранай адносна якаснага адрознення паміж тканкамі, якія не дзеляцца, і тканкамі, што аднаўляюцца, у межах гэтых дапушчэнняў. Вельмі нізкай адносна таго, што любы ўзрост з загалоўка прадказвае дасягальную працягласць чалавечага жыцця.

Крыніцы

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