The Clean Paper

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

Един модел премахна почти всеки прогресиращ процес на стареене. Соматичните мутации все пак сложиха край на мисловния експеримент

Моделът не казва, че хората могат да живеят до 194 години. Той фиксира фоновата смъртност на нивото при 30-годишна възраст, изключва почти всеки друг прогресиращ механизъм на стареене и пита кога загубата на клетки, задвижвана от мутации, в четири моделирани тъкани би причинила отказ. Големите му числа са условни резултати, а не достижими възрасти или прогнози за лечение.

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

Един модел премахна почти всеки прогресиращ процес на стареене. Соматичните мутации все пак сложиха край на мисловния експеримент

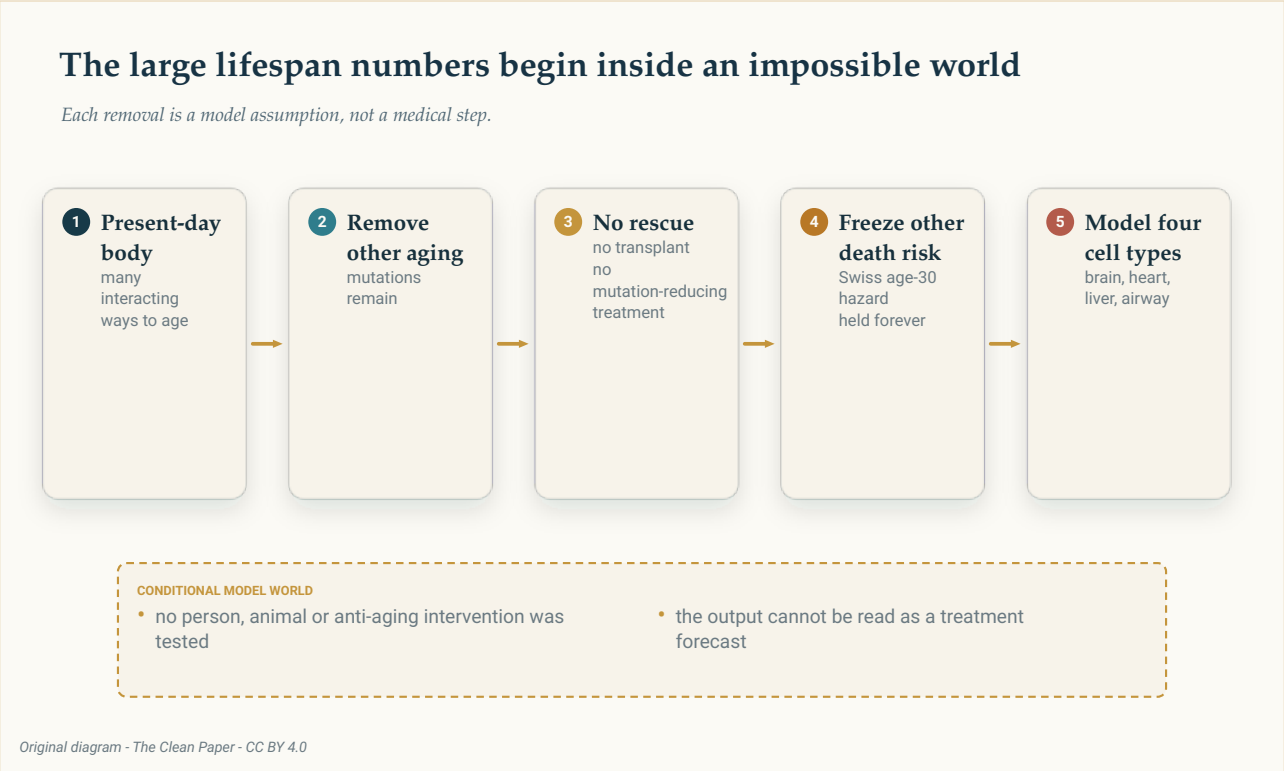
Представете си човешко тяло, в което почти всеки познат процес на стареене е изключен. Кръвоносните съдове не се влошават постепенно. Белтъците не губят трайно качеството си. Възпалението, ракът и другите свързани с възрастта нарушения не се увеличават с годините. Не се трансплантира нито един орган и никакво лечение не забавя натрупването на промени в ДНК вътре в клетките.

Какво би отказало след това?

Ново изчислително изследване съчетава математически криви на преживяемостта на населението с компютърни симулации на загуба на клетки, задвижвана от мутации, в четири тъкани. То дава условен отговор: постепенната загуба на клетки след вредни **соматични мутации** в крайна сметка може да се превърне в ограничение, особено в мозъка и сърцето. Соматичната мутация е промяна в ДНК, придобита от една телесна клетка по време на живота. Тя не се наследява чрез яйцеклетка или сперматозоид и повечето такива промени нито убиват клетката, нито причиняват заболяване.

Най-лесният за цитиране резултат от изследването е моделирана медианна продължителност на живота между **146 и 194 години**, в зависимост от това как се допуска отказите в четири тъкани да зависят един от друг. Но това не е оценка колко дълго могат да живеят хората днес. Не е прогнозираният резултат от лечение. Не са изпитвани хора, животни или интервенции срещу стареенето.

Това число важи само за нарочно нереалистичния свят на модела. Именно разбирането на този условен свят е същинският резултат.



Моделът премахва почти всеки прогресиращ процес на стареене, преди да попита какво би причинила загубата на клетки, задвижвана от мутации. Това е условен моделен свят, а не план за лечение.

The Clean Paper CC BY 4.0

Първо изградете население, което почти не старее

Авторите започват с данни за смъртността в Швейцария. Те фиксират годишния риск от смърт на нивото, измерено около 30-годишна възраст, и след това го поддържат нисък и постоянен завинаги. В реалния живот смъртността нараства рязко с възрастта. В този базов сценарий тя не нараства.

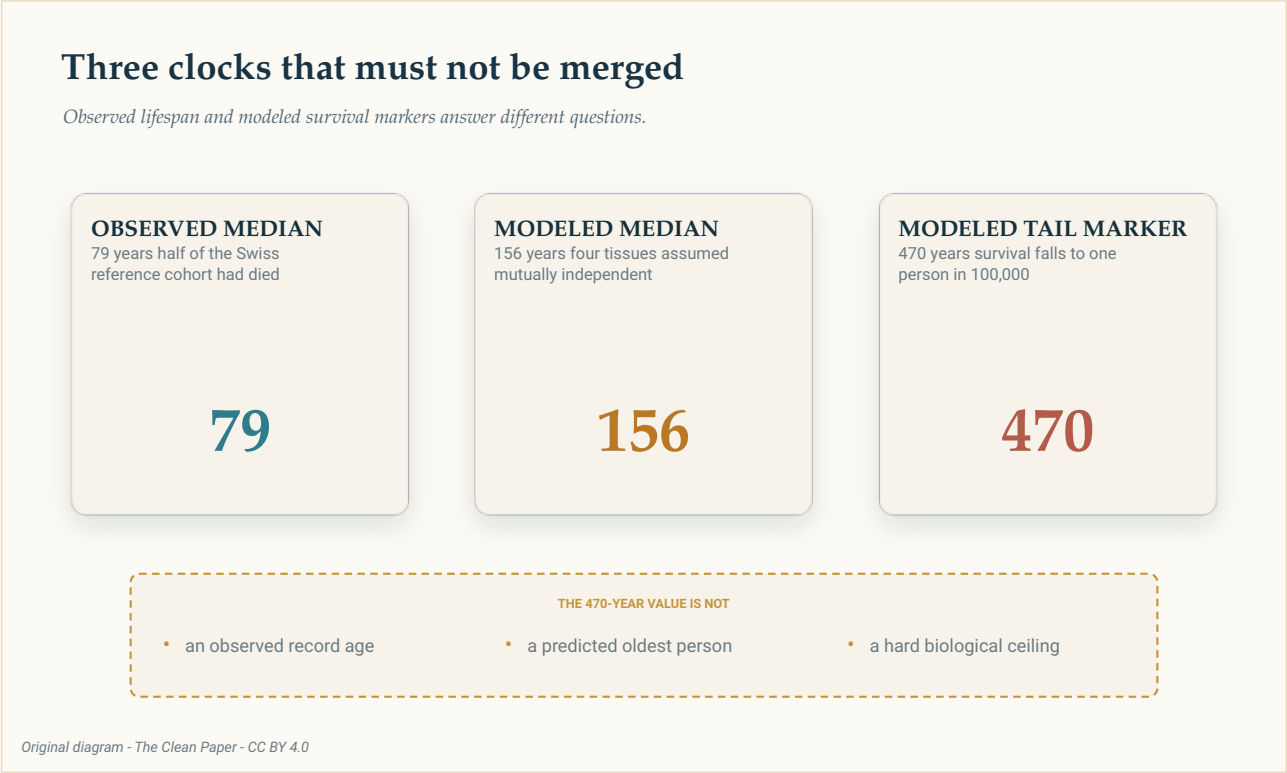
Дори това опростено население все още губи хора поради **фонова смъртност**: всяка причина за смърт извън моделирания мутационен процес. Но тъй като рискът никога не се увеличава, изчислението води до необичайно дълги времена. Моделираната медианна оставаща продължителност на живота е **1759 години**. Моментът, в който остава жив само един човек на всеки 100 000 от началното население, настъпва след **29 221 години**.

Нито едно от тези числа не е биологично твърдение. Те показват какво се случва, когато нисък годишен риск от ранната зряла възраст бъде екстраполиран безкрайно.

Статията използва няколко часовника, които не бива да се смесват:

- **Наблюдаваната медиана** в използваното швейцарско референтно население е 79

години.
- Наблюдаваният човешки рекорд за дълголетие, използван в статията, е 122 години.
- **Моделираната медиана** е времето, до което половината от симулираното население е починало.
- Моделираният **максимум** в статията не е възрастта на най-стария възможен човек. Това е времето, когато преживяемостта пада до 0,001%, или един оцелял на всеки 100 000 души в началото.



Наблюдаваната продължителност на живота, моделираната медиана и моделираният праг от един оцелял на 100 000 отговарят на различни въпроси. Прагът от 470 години не е прогнозиран рекорд за възраст или твърд биологичен таван.

The Clean Paper CC BY 4.0

Защо един оцелял на 100 000 се нарича „максимум“?

Симулация с гладка крива на преживяемостта може никога да не достигне точно нула. Затова авторите избират много малък оставащ дял, 0,001%, като оперативна крайна точка. Това позволява различните моделни изпълнения да бъдат сравнявани последователно. Това не означава, че биологията има рязка граница на тази възраст, нито определя най-стария възможен индивид.

Клетките, които не могат лесно да се заместват, стават ранното ограничение

Следващият модел добавя загуба на клетки, задвижвана от мутации. Една мутация се брои за смъртоносна само когато увреждa достатъчно съществен генетичен материал, за да направи клетката нефункционална. Вероятността това да се случи е несигурна и е моделирана, а не измерена за всяка клетка.

Авторите първо разглеждат две популации от **постмитотични клетки**: зрели клетки, които обичайно не се заместват чрез делене. Примерите са кортикални неврони и кардиомиоцити — мускулните клетки, които карат сърцето да се съкращава.

Когато към фиксирания фонов риск се добави загубата на неврони, моделираното население достига медиана **194 години** и прага от един оцелял на 100 000 при **557 години**. При загуба на кардиомиоцити стойностите са **208 години** и **868 години**. Медианните времена до отказ само на органа, преди добавяне на фоновата смъртност, са около 198 и 212 години.

Тези резултати не показват, че реалният мозък или сърце съдържа часовник за обратно броене. Те казват, че вътре в този модел, след като почти всеки друг прогресиращ проблем е премахнат, загубата на клетки от популации с малко рутинно заместване става важна много по-рано, отколкото постоянният фонов риск би станал важен сам по себе си.

Заместването променя аритметиката

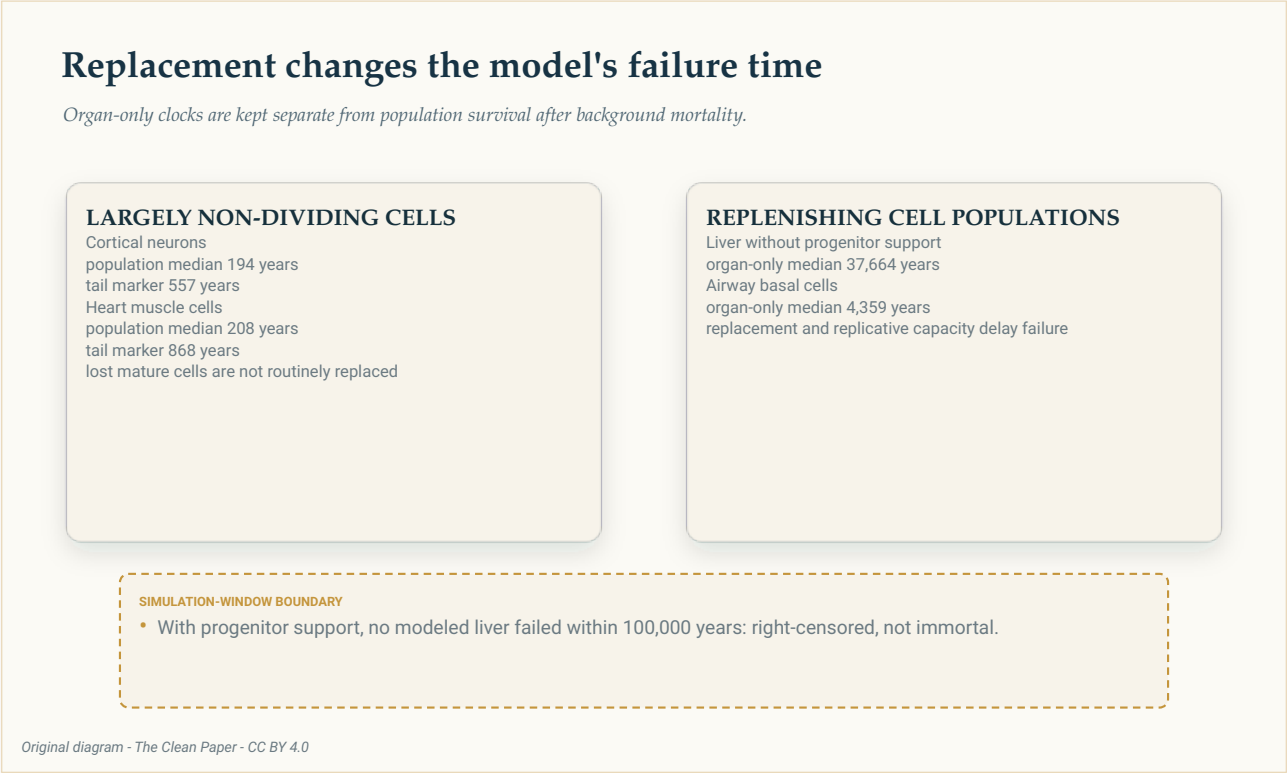
Делящите се тъкани се държат различно, защото изгубените клетки могат да бъдат попълвани.

За чернодробни клетки без подкрепа от прогениторна популация моделираното медианно време до отказ на органа е **37 664 години**. Но след добавяне на фиксирания фонов риск медианата на населението се връща до **1755 години**, близо до базовия сценарий без стареене. Отказът на черния дроб, обусловен от мутации, настъпва толкова късно, че преди него доминира фоновата смъртност.

Когато моделът включва прогениторна популация, способна да възстановява чернодробните клетки, нито един симулиран черен дроб не достига прага на отказ в рамките на **100 000-годишния прозорец**. Това не е безсмъртен черен дроб. Резултатът е дясно цензуриран: наблюдението приключва, преди да настъпи моделиран отказ.

Респираторните базални клетки, които помагат за възстановяването на лигавицата на дихателните пътища, достигат моделирана медиана за отказ само на органа **4359 години** и праг от един оцелял на 100 000 при **7617 години**. След добавяне на фоновата смъртност медианата е около 1755 години, а прагът в опашката — **7132 години**.

Тези хиляди години не са прогнози за белите дробове или черния дроб. Реалните тъкани изпитват възпаление, фиброза, съдови увреждания, рак, инфекции и взаимодействия с други органи, които този силно опростен модел не съдържа.



Клетките, които до голяма степен не се делят, и възстановяващите се тъкани реагират различно на моделираната загуба на клетки. Времената до отказ само на органа се държат отделно от преживяемостта на населението след добавяне на фоновата смъртност.

The Clean Paper CC BY 4.0

Четири моделирани тъкани дават 156 години само при независимост

След това авторите комбинират неврони, кардиомиоцити, хепатоцити и респираторни базални клетки. Тялото е представено като **система за надеждност**: ако някой необходим компонент откаже, моделираният организъм отказва. Фиксираният фонов риск от 30-годишна възраст остава.

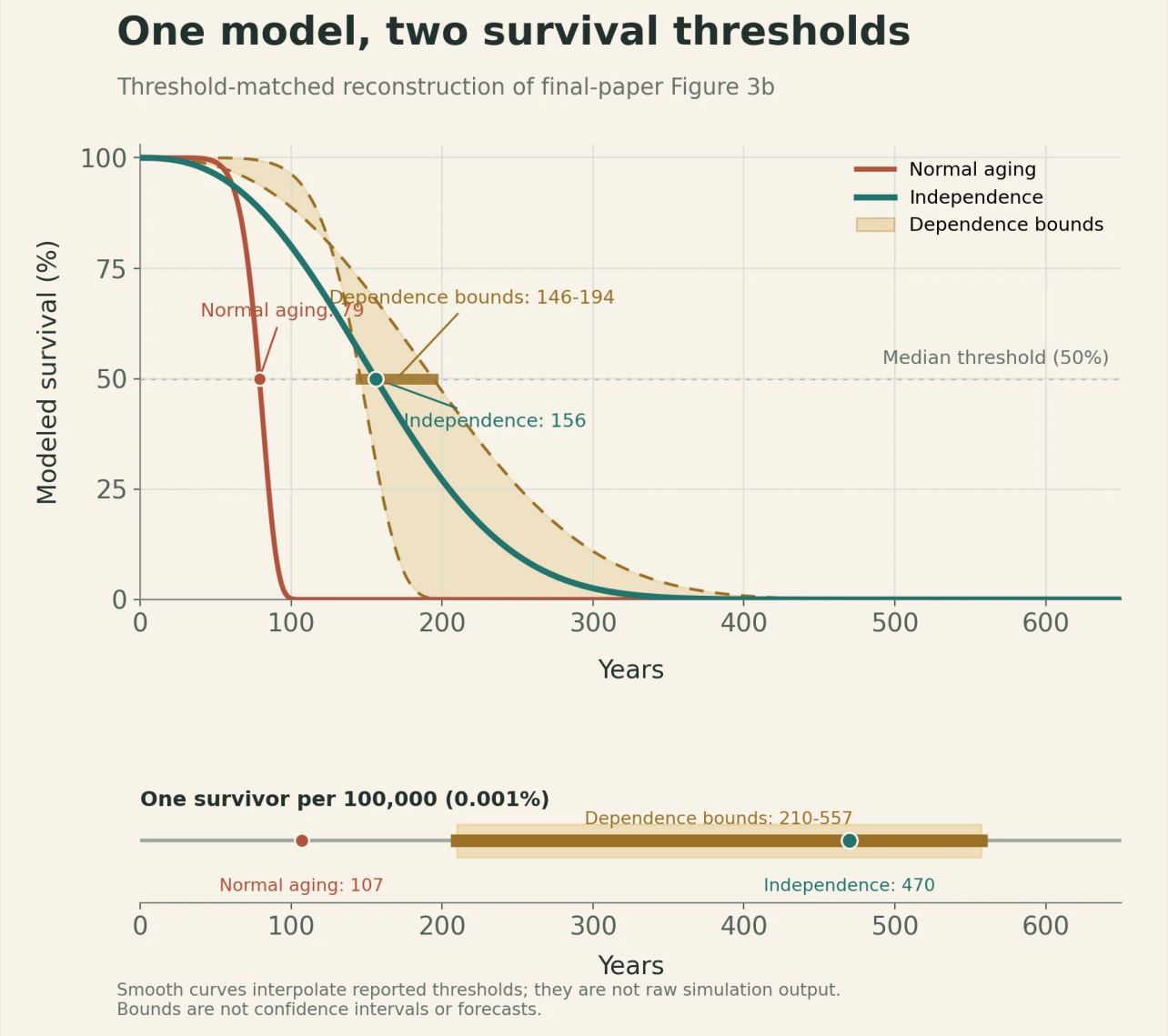
За да комбинират четирите тъканни модела, авторите третират тялото като последователна система: моделираният организъм оцелява само докато всеки необходим тъканен компонент продължава да работи. При **взаимна независимост** знанието кога отказва една тъкан не променя вероятността за отказ на друга, затова четирите вероятности за преживяемост могат да бъдат умножени. При това допускане моделираната медианна продължителност на живота е **156 години**. Прагът от един оцелял на 100 000 е **470**

години.

Независимостта е математически удобна, но органите не са независими машини. Те споделят кръвоснабдяване, възпаление, хормони, нерви и системен стрес. Отказът на един може да промени условията в друг.

За да покажат какво може да причини неизвестната зависимост, авторите изчисляват **граници на Фреше**: математически външни граници за комбинирана крива на преживяемост, когато кривата за всеки компонент е известна, но зависимостта между тях не е. Полученият диапазон на медианата е **146 до 194 години**. Диапазонът за един оцелял на 100 000 е **210 до 557 години**.

Тези диапазони не са доверителни интервали около прогноза. Горната стойност съответства на напълно съгласувани времена на отказ. При повече от два компонента долната граница на Фреше може изобщо да не съответства на достижим съвместен модел. Границите показват колко може да се измени отговорът, когато моделът познава частите, но не и начина, по който отказите им са свързани помежду си.



Синьо-зелената крива е резултатът за четирите тъкани при независимост. Кехлибарената област свързва реконструкции, съпоставени по прагове, на математическите граници на зависимостта, а ръждивата крива показва референтния случай на нормално стареене в статията. Тъй като окончателните данни за изходните криви не са публикувани, гладките линии интерполират отчетените пресичания при 50% и 0,001%; те не са повторно изпълнение на симулацията. Границите са математически ограничения, а не доверителни интервали или прогнози.

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

One reference case, two different uncertainties

Dependence and parameter sensitivity are not the same calculation.

INDEPENDENCE
four organ-failure times assumed mutually independent
median 156 years
tail marker 470 years

DEPENDENCE BOUNDS
same component curves; unknown joint failure pattern
median 146-194 years
tail marker 210-557 years

PARAMETER SENSITIVITY
300 sampled parameter sets; uncertain chance that one mutation kills a cell
some organ clocks can shift by one or two orders of magnitude

WHAT THESE RANGES ARE NOT

- Frechet bounds are mathematical outer limits, not confidence intervals
- none of the values is a forecast of reachable human lifespan

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

Резултатът при независимост е един референтен случай. Границите на зависимостта са математически външни ограничения, а 300 набора параметри показват допълнителната неопределеност в предположението колко често една мутация убива клетка.

The Clean Paper CC BY 4.0

Какво е граница на зависимостта?

Да предположим, че за четири компонента знаем вероятността всеки още да работи в даден момент, но не знаем дали те са склонни да отказват заедно. Границите на Фреше дават най-широкия математически допустим диапазон за комбинирания резултат, без да се избира конкретен модел на зависимост. Те са ограничители около липсваща информация, а не ленти на грешката от многократни наблюдения върху хора.

Вероятността една мутация да е смъртоносна е голяма неопределеност

Един входен параметър на модела е особено труден: вероятността нова мутация да бъде смъртоносна за клетката.

Допълнителните материали повтарят анализа при **300 набора параметри**. Както за еднобуквени мутации, така и за къси вмъквания или делеции, приетата вероятност една мутация да убие клетка има обща долна граница **1,94 x 10^-7**. Специфичните за клетките горни граници са **2,25 x 10^-4** за неврони, **1,08 x 10^-4** за кардиомиоцити, **1,02 x 10^-4** за хепатоцити, **1,60 x 10^-4** за чернодробни прогениторни клетки и **1,77 x 10^-4** за базални клетки на дихателните пътища. Стойностите са избрани независимо по логаритмична скала, така че могат да се различават с цели порядъци, а не само с малък процент.

Промяната на тези несигурни входни данни измества възрастите на отказ при някои тъкани с коефициенти от приблизително 10 до 100. Въпреки това всеки изпитан набор параметри запазва същата обща подредба: неделящите се тъкани стават ограничени от мутациите по-рано от възстановяващите се тъкани. Тази стабилна подредба подкрепя сравнението между типовете тъкани, но не казва коя точна оценка за продължителността на живота е правилна.

Анализът на чувствителността отговаря на въпроса: „Запазва ли се заключението, когато несигурните входни данни се изменят?“. Той не разкрива коя входна стойност е истинската.

Моделът премахва биология, която обикновено би се проявила по-рано

Сценарият включва само четири клетъчни популации. Той третира смъртоносните мутации като независими събития на ниво клетка и представя отказа на органа чрез избрани прагове за популацията. Пропуска сублеталната дисфункция, при която клетката оцелява, но работи зле. Пропуска разрастването на увредени клонове, които изместват здравите клетки. Опростява взаимодействията между органите.

Ракът също е оставен настрана. Моделът приема, че злокачествените трансформации се отстраняват от имунния надзор, така че ракът не нараства с възрастта. Липсват прогресиращи възпалителни, ендокринни, съдови и невронни обратни връзки.

Има и по-дълбок контрафактически проблем. Честотите на мутациите са оценени от реални тъкани в реално стареещи тела. След това моделът поставя тези честоти в тяло, от което оксидативният стрес и другите прогресиращи процеси на стареене са премахнати. Не съществува население, в което тази комбинирана предпоставка да

може да бъде проверена пряко.

Добавянето на пропуснати начини за отказ би могло само да измести предполагаемата горна граница по-рано. То не би направило отчетените възрасти по-лесно достижими.

За какво всъщност служат големите числа

Ако я четем в обичайния ред, статията сякаш се движи от 1759 години надолу към 156. Ако тръгнем от края към началото, целта ѝ става по-ясна.

Базовият сценарий от 1759 години е съзнателно абсурден. Той създава модел на свят, в който възрастта вече не увеличава повечето рискове. След това загубата на клетки, обусловена от мутации в моделираните мозък и сърце, свива резултата до диапазон, който все още е отвъд наблюдаваната човешка преживяемост, но е далеч под изкуствения базов сценарий.

Тази разлика подкрепя една тясна идея: натрупването на соматични мутации може да остане съществено ограничение, дори ако много други прогресиращи процеси на стареене изчезнат. То не установява, че мутациите са единствената причина за стареенето. Не казва, че премахването на мутациите би довело до отчетените възрасти. Изследването не моделира нито интервенция, нито вредите и компромисите от промяна на честотата на мутациите.

Смисълът на упражнението не е обещание за екстремно дълъг живот. То е начин да се попита кои откази остават, след като очевидните са премахнати.

Накратко

Това изследване използва демографски модел и модел на тъканна надеждност, за да попита как загубата на клетки, задвижвана от мутации, може да ограничи продължителността на живота в контрафактически свят, в който почти всеки друг прогресиращ процес на стареене е премахнат. Фоновата смъртност е фиксирана завинаги на съвременното швейцарско ниво при 30-годишна възраст. Комбинирани са само четири моделирани клетъчни популации и не се допуска трансплантация или интервенция, намаляваща мутациите. При допускане за независимост моделът дава медианна продължителност на живота 156 години и праг от един оцелял на 100 000 при 470 години. Когато авторите допускат всяка математически възможна връзка между отказите на тъканите, външните граници разширяват тези стойности до 146–194 и 210–557 години. Невроните и сърдечните мускулни клетки стават по-ранни ограничения от моделираните популации на черния дроб и дихателните пътища. Това са условни резултати от симулация, а не наблюдавани човешки граници, прогнози за лечение или доказателство, че хората могат да живеят до тези възрасти.

Проверка без увъртане

Какво показва статията: В съзнателно силно опростен модел мутационно задвижваната загуба на до голяма степен неделящи се клетки се превръща във важно ограничение много по-рано от фиксирания нисък фонов риск от смърт. Точните резултати зависят от органния модел, допусканията за зависимост и параметрите за смъртоносни мутации.

Какво е полезно, но условно: Интегрираната медиана е 156 години при взаимна независимост. При същите криви на компонентите, но неизвестна зависимост, математическите външни граници дават 146–194 години. Прагът на модела от един оцелял на 100 000 е 470 години при независимост и 210–557 в рамките на границите.

Какво не показва: Че хората могат да живеят до 194 или 557 години; че тези възрасти са твърди биологични граници; че соматичните мутации са единствената причина за стареенето; че някакво лечение може да премахне другите процеси на стареене; или че намаляването на мутациите би довело до моделирания резултат.

Основни ограничения: Четири клетъчни популации заместват цялото тяло; фоновата смъртност е фиксирана завинаги на нивото при 30-годишна възраст; ракът и други прогресиращи механизми на стареене са премахнати по допускане; взаимодействията между органите са опростени; честотите на мутациите идват от реално стареещи тъкани; няколко прага за отказ и вероятности за смъртоносност са избори на модела; а централният контрафактически сценарий не може да бъде изпитан в еквивалентно човешко население.

Колко доверие трябва да има един неспециалист? Високо доверие, че отчетените числа следват от заявения модел и избраните параметри. Умерено доверие в качествената разлика между неделящи се и възстановяващи се тъкани в рамките на тези допускания. Много ниско доверие, че която и да е възраст в заглавие предсказва достижима човешка продължителност на живота.

Източници

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