The Clean Paper

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

Еден модел ги отстрани речиси сите прогресивни процеси на стареење. Соматските мутации сепак го завршија мисловниот експеримент

Моделот не вели дека луѓето можат да живеат 194 години. Тој ја замрзнува позадинската смртност на ниво за 30-годишна возраст, ги исклучува речиси сите други прогресивни механизми на стареење и прашува кога губењето клетки предизвикано од мутации во четири моделирани ткива би довело до откажување. Големите бројки се условни резултати, не достижни возрасти или прогнози за третман.

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

Еден модел ги отстрани речиси сите прогресивни процеси на стареење. Соматските мутации сепак поставија граница

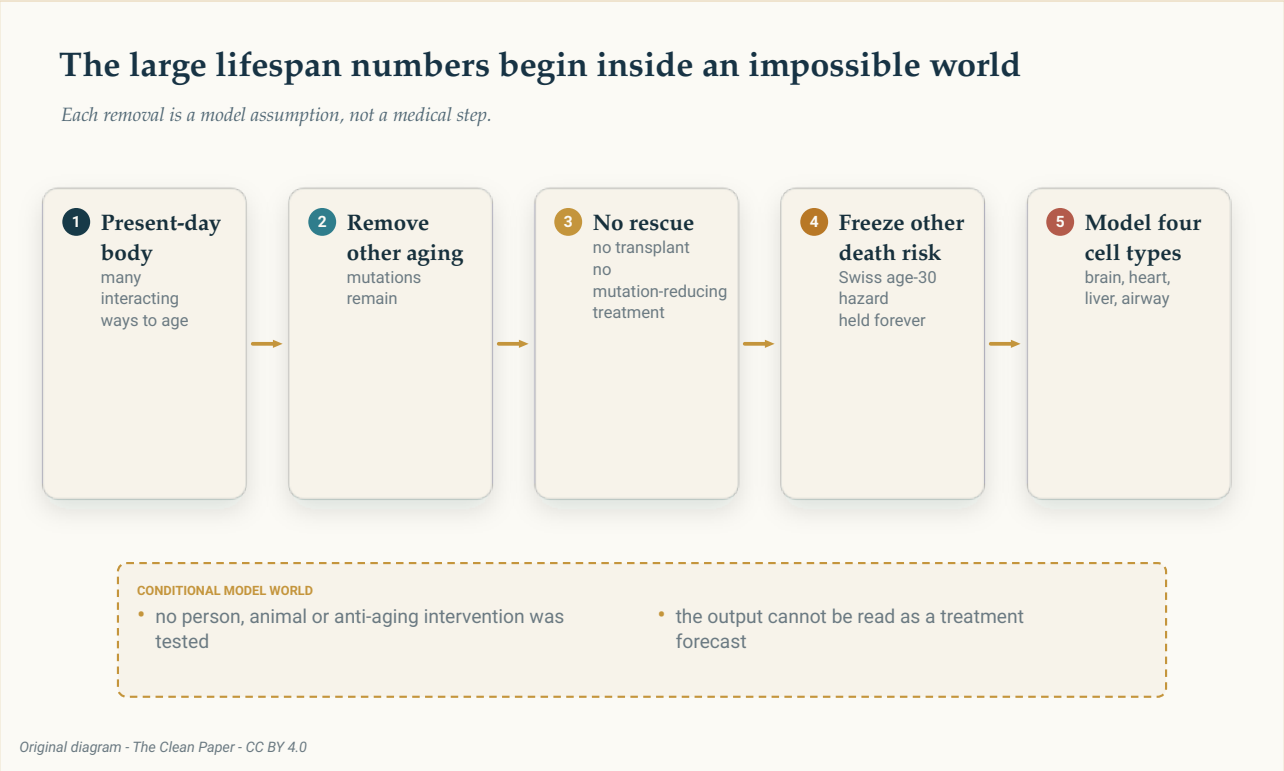
Замислете човечко тело во кое речиси секој познат процес на стареење е исклучен. Крвните садови не се влошуваат прогресивно. Протеините не го губат постепено својот квалитет. Воспалението, ракот и другите нарушувања поврзани со возраста не се зголемуваат со возраста. Ниту еден орган не се трансплантира и ниту еден третман не го забавува натрупувањето на ДНК-промени во клетките.

Што би откажало следно?

Нова студија со компјутерско моделирање ги комбинира математичките криви за преживување на популацијата со компјутерски симулации на губење клетки предизвикано од мутации во четири ткива. Таа дава еден условен одговор: постепеното губење клетки по штетни **соматски мутации** на крај може да стане тесно грло, особено во мозокот и срцето. Соматска мутација е промена на ДНК што една телесна клетка ја стекнува во текот на животот. Таа не се наследува преку јајце-клетка или сперматозоид, а повеќето такви промени ниту ја убиваат клетката ниту предизвикуваат болест.

Највпечатливиот резултат од студијата е моделиран медијанен животен век меѓу **146 и 194 години**, зависно од тоа како е дозволено откажувањата во четирите ткива да зависат едно од друго. Но тоа не е проценка колку долго можат да живеат луѓето денес. Не е предвиден резултат од некаков третман. Не биле тестирани луѓе, животни или интервенции против стареење.

Бројката припаѓа на намерно невозможен свет. Резултатот е да се разбере токму тој свет.



Моделот ги отстранува речиси сите прогресивни процеси на стареење пред да праша што би направило губењето клетки предизвикано од мутации. Ова е условен свет на моделот, не план за лекување.

The Clean Paper CC BY 4.0

Прво, изградете популација што речиси и не старее

Авторите почнале со податоци за смртност од Швајцарија. Го „замрзнале“ годишниот ризик од смрт на нивото измерено околу 30-годишна возраст, а потоа го задржале тој низок ризик засекогаш. Во реалниот живот смртноста нагло расте со возраста. Во оваа основна состојба, не расте.

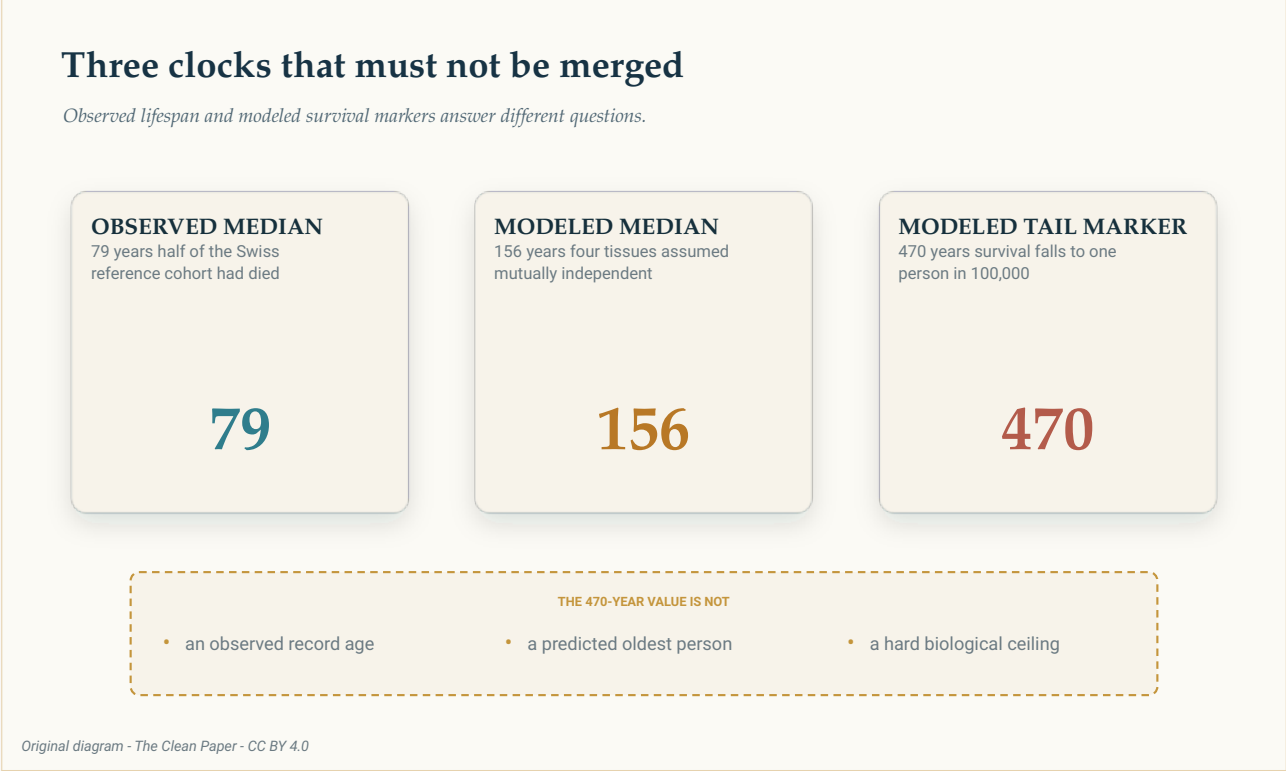
Дури и оваа поедноставена популација сè уште губи луѓе поради **позадинска смртност**: секоја причина за смрт надвор од процесот на мутации што се моделира. Но бидејќи тој ризик никогаш не расте, аритметиката се протега до извонредни временски размери. Моделираниот медијанен преостанат животен век е **1.759 години**. Точката во која останува жив само еден човек на секои 100.000 од почетната популација се појавува на **29.221 година**.

Ниту една од овие бројки не е биолошко тврдење. Тие покажуваат што се случува кога низок годишен ризик од раната зрелост се екстраполира бесконечно.

Трудот користи неколку „часовници“ што не смеат да се спојуваат:

- **Набљудуваната медијана** во швајцарската референтна популација била 79 години.

- Набљудуваниот човечки рекорд на долговечност користен во трудот бил 122 години.
- **Моделирана медијана** е времето до кое починала половина од симулираната популација.
- Моделираниот **максимум** во трудот не е најстариот можен човек. Тоа е времето кога преживувањето паѓа на 0,001%, односно еден преживеан на секои 100.000 луѓе што започнале.



Набљудуван животен век, моделирана медијана и моделиран маркер на преживување еден на 100.000 одговараат на различни прашања. Маркерот од 470 години не е предвидена рекордна возраст ниту тврда биолошка граница.

The Clean Paper CC BY 4.0

Зошто еден преживеан на 100.000 се нарекува „максимум“?

Симулација со мазна крива на преживување можеби никогаш нема точно да стигне до нула. Затоа авторите избрале многу мала преживеана фракција, 0,001%, како оперативна крајна точка. Таа овозможува различни извршувања на моделот доследно да се споредуваат. Не значи дека биологијата содржи ѕид на таа возраст и не го идентификува најстариот можен поединец.

Клетките што не можат лесно да се заменат стануваат рано тесно грло

Следниот модел додава губење клетки предизвикано од мутации. Мутацијата се брои како смртоносна само кога оштетува доволно суштински генетски материјал за клетката да стане нефункционална. Веројатноста тоа да се случи е неизвесна и се моделира наместо да биде измерена за секоја клетка.

Авторите најпрво разгледале две популации на **постмитотски клетки**: зрели клетки што вообичаено не се заменуваат преку делба. Нивните примери биле кортикални неврони и кардиомиоцити, мускулните клетки што го контрахираат срцето.

Со додавање на губењето неврони врз замрзнатиот позадински ризик, моделираната популација достигнала медијана од **194 години** и маркер еден на 100.000 на **557 години**. Со губење кардиомиоцити, вредностите биле **208 години** и **868 години**. Медијаните на откажување само на органот, пред да се додаде позадинската смртност, биле околу 198 и 212 години.

Овие резултати не покажуваат дека вистински мозок или срце содржи часовник што одбројува. Тие велат дека во рамките на овој модел, кога речиси сите други прогресивни проблеми се отстранети, губењето клетки од популации со мала рутинска замена станува важно многу порано отколку што би станал важен сам по себе постојаниот позадински ризик.

Замената ја менува аритметиката

Ткивата што се делат се однесуваат поинаку бидејќи изгубените клетки можат да се надоместат.

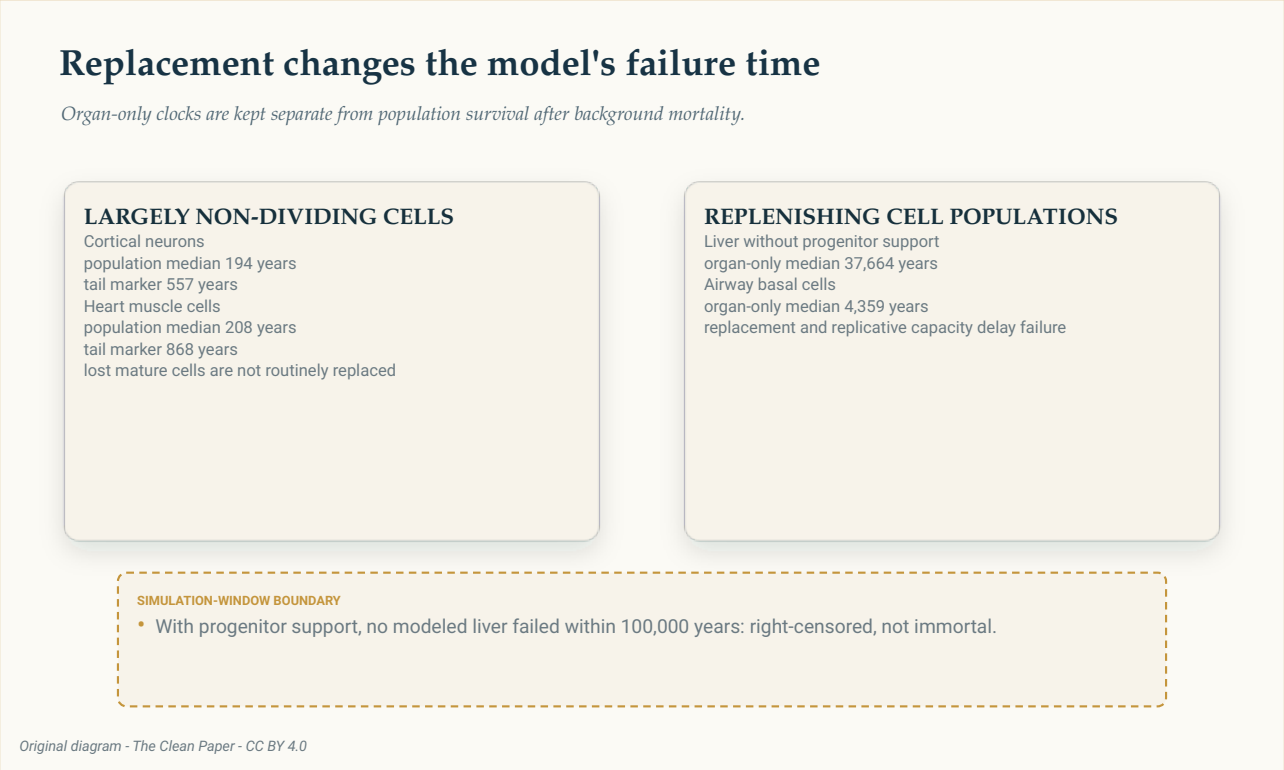
За клетките на црниот дроб без поддршка од популација на прогениторни клетки, моделираното медијанено време до откажување на органот било **37.664 години**. Но откако бил додаден замрзнатиот позадински ризик, медијаната на популацијата повторно паднала на **1.755 години**, близу до основната состојба без стареење. Откажувањето на црниот дроб предизвикано од мутации се случувало толку доцна што позадинските смртни случаи доминирале први.

Кога моделот му дал на црниот дроб популација прогениторни клетки способна да ги надоместува клетките, ниту еден симулиран црн дроб не стигнал до прагот на откажување во **100.000-годишниот прозорец**. Тоа не е бесмртен црн дроб. Тоа е десно цензуриран резултат: набљудувањето завршило пред да се случи моделирано откажување.

Респираторните базални клетки, кои помагаат во обновувањето на слузницата на дишните патишта, достигнале моделирана медијана на откажување на органот од

4.359 години и органски маркер еден на 100.000 од **7.617 години**. По додавањето на позадинската смртност, медијаната била околу 1.755 години, а маркерот во опашката бил **7.132 години**.

Овие илјадници години не се предвидувања за белите дробови или црниот дроб. Вистинските ткива доживуваат воспаление, фиброза, васкуларно оштетување, рак, инфекции и интеракции со други органи што ги нема во овој оголен модел.



Клетките што главно не се делат и ткивата што се обновуваат различно реагираат на моделираното губење клетки. Времињата до откажување само на органот се одделени од преживувањето на популацијата откако ќе се додаде позадинската смртност.

The Clean Paper CC BY 4.0

Четири моделирани ткива даваат 156 години само ако се независни

Потоа авторите ги комбинирале невроните, кардиомиоцитите, хепатоцитите и респираторните базални клетки. Телото било моделирано како **систем во кој сите неопходни компоненти мора да функционираат**: ако откаже една компонента, откажува и моделираниот организам. Замрзнатиот ризик на 30-годишна возраст останал на место.

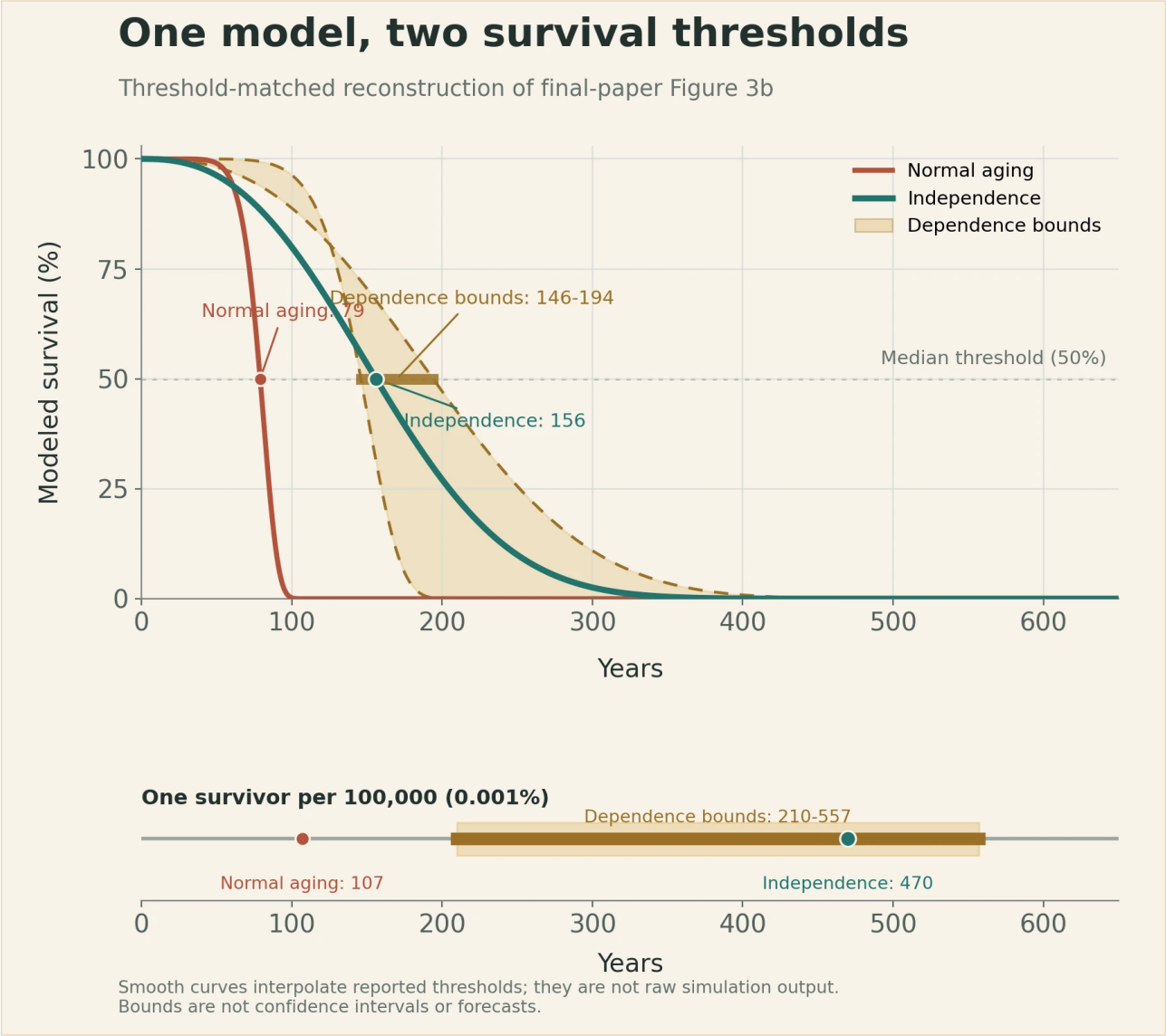
За да ги комбинираат четирите ткивни модели, авторите го третирале телото како

сериски систем: моделираниот организам преживувал само додека секоја потребна ткивна компонента продолжувала да функционира. Под **меѓусебна независност**, знаењето кога откажало едно ткиво не би ја менувало веројатноста да откаже друго, па четирите веројатности за преживување може да се помножат. Со таа претпоставка, моделираниот медијанен животен век бил **156 години**. Маркерот еден на 100.000 бил **470 години**.

Независноста е математички погодна, но органите не се независни машини. Тие делат крвоснабдување, воспалителни процеси, хормони, нерви и системски стрес. Откажувањето на еден може да ги промени условите во друг.

За да покажат што може да направи непознатата зависност, авторите пресметале **Frechet-ови граници**: математички надворешни граници на комбинирана крива на преживување кога кривата на преживување за секоја компонента е позната, но нивната зависност не е. Добиениот медијанен опсег бил **146 до 194 години**. Опсегот еден на 100.000 бил **210 до 557 години**.

Тие опсези не се интервали на доверба околу прогноза. Горната вредност одговара на совршено усогласени времиња на откажување. Со повеќе од две компоненти, долната Frechet-ова граница можеби воопшто не одговара на некој остварлив заеднички образец. Границите покажуваат колку може да се помести одговорот кога моделот ги знае деловите, но не и како нивните откажувања се движат заедно.



Тиркизната крива е резултатот од четирите ткива под претпоставка на независност. Килибарната обвивка ги поврзува реконструкциите усогласени со праговите на математичките граници на зависност, додека рѓавоцрвената крива ја дава референцата за нормално стареење од трудот. Бидејќи податоците за конечните изворни криви не се објавени, мазните линии ги интерполираат пријавените пресечни точки на 50% и 0,001%; тие не се повторно извршување на симулацијата. Границите се математички ограничувања, не интервали на доверба или прогнози.

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

Резултатот при независност е еден референтен случај. Границите на зависност се математички надворешни ограничувања, а 300 множества параметри покажуваат дополнителна неизвесност во тоа колку често се претпоставува дека мутација убива клетка.

The Clean Paper CC BY 4.0

Што е граница на зависност?

Замислете дека четири компоненти секоја имаат позната шанса сè уште да работат во даден момент, но не знаеме дали имаат тенденција да откажуваат заедно. Frechet-овите граници го даваат најширокиот математички дозволен опсег за комбинираниот резултат без да се избере конкретен образец на зависност. Тие се заштитни огради околу недостасувачка информација, а не ленти на грешка од повторени набљудувања кај луѓе.

Веројатноста мутацијата да биде смртоносна е голема неизвесност

Еден влезен параметар на моделот е особено тежок: шансата нова мутација да биде смртоносна за клетката.

Додатокот ја повторил анализата низ **300 множества параметри**. И за мутации на една буква и за кратки вметнувања или бришења, претпоставената шанса една мутација да убие клетка имала заедничка долна граница од **1,94 x 10^-7**. Горните граници

специфични за клетките биле **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 прогениторни клетки на црниот дроб и **1,77 x 10^-4** за базални клетки на дишните патишта. Вредностите биле независно примеркувани на логаритамска скала, па можеле да варираат за редови на големина наместо за мал процент.

Менувањето на тие неизвесни влезови ги поместило возрастите на откажување на некои ткива за фактори од приближно 10 до 100. И покрај тоа, секое тестирано множество параметри го задржало истото општо подредување: ткивата што не се делат станувале ограничени од мутации порано од ткивата што се обновуваат. Тоа стабилно подредување ја поддржува споредбата меѓу типовите ткива, но не ни кажува која точна проценка на животниот век е правилна.

Анализата на чувствителност одговара на прашањето: „Дали заклучокот опстојува кога неизвесните влезови се менуваат?“ Не открива која влезна вредност е вистинита.

Моделот отстранува биологија што обично би пристигнала прва

Сценариото вклучува само четири популации на клетки. Смртоносните мутации ги третира како независни настани на ниво на клетка и го претставува откажувањето на органот со избрани прагови на популацијата. Ја изоставува сублеталната дисфункција, при која клетката преживува, но работи лошо. Го изоставува ширењето на оштетени клонови што ги потиснуваат здравите клетки. Ги поедноставува интеракциите меѓу органите.

И ракот е тргнат настрана. Моделот претпоставува дека малигните трансформации се отстрануваат со имунолошки надзор, па ракот не расте со возраста. Прогресивни воспалителни, ендокрини, васкуларни и нервни повратни спреги отсуствуваат.

Постои и подлабок контрафактуелен проблем. Стапките на мутации биле проценети од вистински ткива во вистински тела што стареат. Потоа моделот ги става тие стапки во тело од кое се отстранети оксидативниот стрес и другите прогресивни процеси на стареење. Не постои популација во која таа комбинирана претпоставка може директно да се потврди.

Додавањето изоставени начини на откажување може само да направи предложената горна граница да пристигне порано. Не би ги направило пријавените возрасти полесни за достигнување.

За што навистина служат големите бројки

Ако го читате трудот нанапред, изгледа како да се движи од 1.759 години надолу до 156. Ако го читате наназад, неговата цел станува појасна.

Основната вредност од 1.759 години е намерно апсурдна. Таа поставува свет во кој возраста повеќе не ги зголемува повеќето ризици. Потоа губењето предизвикано од мутации во моделираниот мозок и срце го повлекува тој свет назад кон опсег што сè уште е над набљудуваното човечко преживување, но далеку под вештачката основа.

Тој јаз поддржува тесна идеја: натрупувањето соматски мутации може да остане значајно ограничување дури и ако исчезнат многу други прогресивни процеси на стареење. Не утврдува дека мутациите се единствената причина за стареење. Не вели дека елиминирањето на мутациите би ги донело пријавените возрасти. Студијата не моделира ниту интервенција ниту штети и компромиси од менување на стапките на мутации.

Вредноста на вежбата не е ветување за екстремно долг живот. Таа е начин да се праша кои откажувања остануваат откако очигледните ќе бидат отстранети.

Кратко резиме

Оваа студија употребила демографски модел и модел на откажување на ткивата за да праша како губењето клетки предизвикано од мутации би можело да го ограничи животниот век во контрафактуелен свет во кој речиси секој друг прогресивен процес на стареење е елиминиран. Позадинската смртност била засекогаш замрзната на современото швајцарско ниво за 30-годишна возраст. Биле комбинирани само четири моделирани популации на клетки, а не биле дозволени трансплантација или интервенција што ги намалува мутациите. Под претпоставка на независност, моделот дал медијанен животен век од 156 години и маркер на преживување еден на 100.000 од 470 години. Кога авторите дозволиле каква било математички можна врска меѓу откажувањата на ткивата, надворешните граници ги прошириле тие вредности на 146-194 и 210-557 години. Невроните и клетките на срцевиот мускул станале порано тесни грла од моделираните популации во црниот дроб и дишните патишта. Ова се условни резултати од симулација, не набљудувани човечки граници, прогнози за третман или доказ дека луѓето можат да живеат до тие возрасти.

Проверка без претерување

Што покажува трудот: Во намерно оголен модел, губењето предизвикано од мутации во клетки што главно не се делат станува важно тесно грло многу порано од замрзнатиот

низок позадински ризик од смрт. Точните резултати зависат од моделот на органите, претпоставките за зависност и параметрите за смртоносни мутации.

Што е корисно, но условно: Интегрираната медијана е 156 години под меѓусебна независност. Со истите криви на компонентите, но непозната зависност, математичките надворешни граници даваат 146-194 години. Маркерот на моделот еден на 100.000 е 470 години под независност и 210-557 низ границите.

Што не покажува: Дека луѓето можат да живеат 194 или 557 години; дека тие возрасти се тврди биолошки граници; дека соматските мутации се единствената причина за стареење; дека некој третман може да ги отстрани другите процеси на стареење; или дека намалувањето на мутациите би го произвело моделираниот исход.

Главни ограничувања: Четири популации на клетки претставуваат цело тело; позадинската смртност засекогаш е замрзната на 30-годишна возраст; ракот и другите прогресивни механизми на стареење се отстранети со претпоставка; интеракциите меѓу органите се поедноставени; стапките на мутации доаѓаат од вистински ткива што стареат; неколку прагови на откажување и смртоносни веројатности се избори на моделот; а централниот контрафактуелен услов не може да се тестира во еквивалентна човечка популација.

Колкава доверба треба да има општ читател? Висока доверба дека пријавените бројки произлегуваат од наведените претпоставки и параметри на моделот. Умерена доверба во квалитативната разлика меѓу ткивата што не се делат и ткивата што се обновуваат во рамките на тие претпоставки. Многу ниска доверба дека која било насловна возраст предвидува достижен човечки животен век.

Извори

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