The Clean Paper

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

Модель отключила почти все прогрессирующие процессы старения. Мысленный эксперимент всё равно закончился из-за соматических мутаций

Модель не утверждает, что человек может прожить 194 года. Она фиксирует фоновую смертность на уровне 30 лет, исключает почти все остальные прогрессирующие механизмы старения и спрашивает, когда гибель клеток из-за мутаций в четырёх смоделированных тканях вызовет отказ. Её большие числа — условные результаты, а не достижимые возраста или прогнозы лечения.

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

Модель отключила почти все прогрессирующие процессы старения. Мысленный эксперимент всё равно закончился из-за соматических мутаций

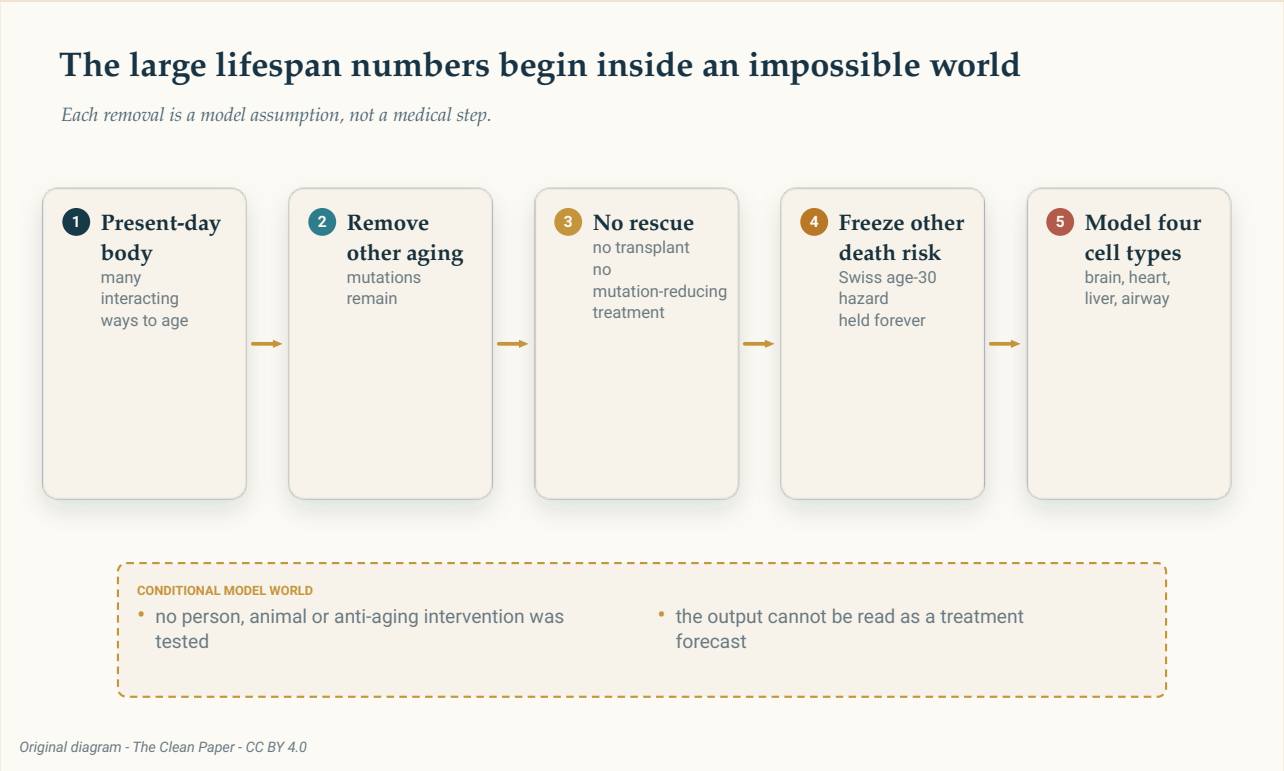
Представьте человеческое тело, в котором почти все знакомые процессы старения выключены. Кровеносные сосуды не ухудшаются постепенно. Качество белков не снижается. Воспаление, рак и другие возрастные нарушения не учащаются с возрастом. Органы не пересаживают, и никакое лечение не замедляет накопление изменений ДНК внутри клеток.

Что тогда станет следующим слабым звеном?

Новое вычислительное исследование объединяет математические кривые выживаемости популяции с компьютерным моделированием гибели клеток из-за мутаций в четырёх тканях. Оно даёт один условный ответ: постепенная потеря клеток после вредных **соматических мутаций** со временем может стать ограничивающим фактором, особенно в мозге и сердце. Соматическая мутация — это изменение ДНК, приобретённое одной клеткой тела в течение жизни. Оно не наследуется через яйцеклетку или сперматозоид, и большинство таких изменений не убивает клетку и не вызывает заболевание.

Главный результат исследования — смоделированная медианная продолжительность жизни от **146 до 194 лет**, в зависимости от того, как допускается взаимная зависимость отказов четырёх тканей. Но это не оценка того, сколько люди могут жить сегодня. Это не прогноз результата лечения. Ни люди, ни животные, ни омолаживающее вмешательство не испытывались.

Это число относится к заведомо нереалистичному миру. Ценность модели как раз в том, что она показывает, что происходит внутри такого мысленного эксперимента.



Модель удаляет почти все прогрессирующие процессы старения, прежде чем спрашивает, к чему приведёт гибель клеток из-за мутаций. Это условный модельный мир, а не план лечения.

The Clean Paper CC BY 4.0

Сначала построить популяцию, которая почти не стареет

Авторы начали с данных о смертности в Швейцарии. Они зафиксировали ежегодный риск смерти на уровне, измеренном примерно в 30 лет, и затем оставили этот низкий риск постоянным навсегда. В реальной жизни смертность резко растёт с возрастом. В этой исходной модели — нет.

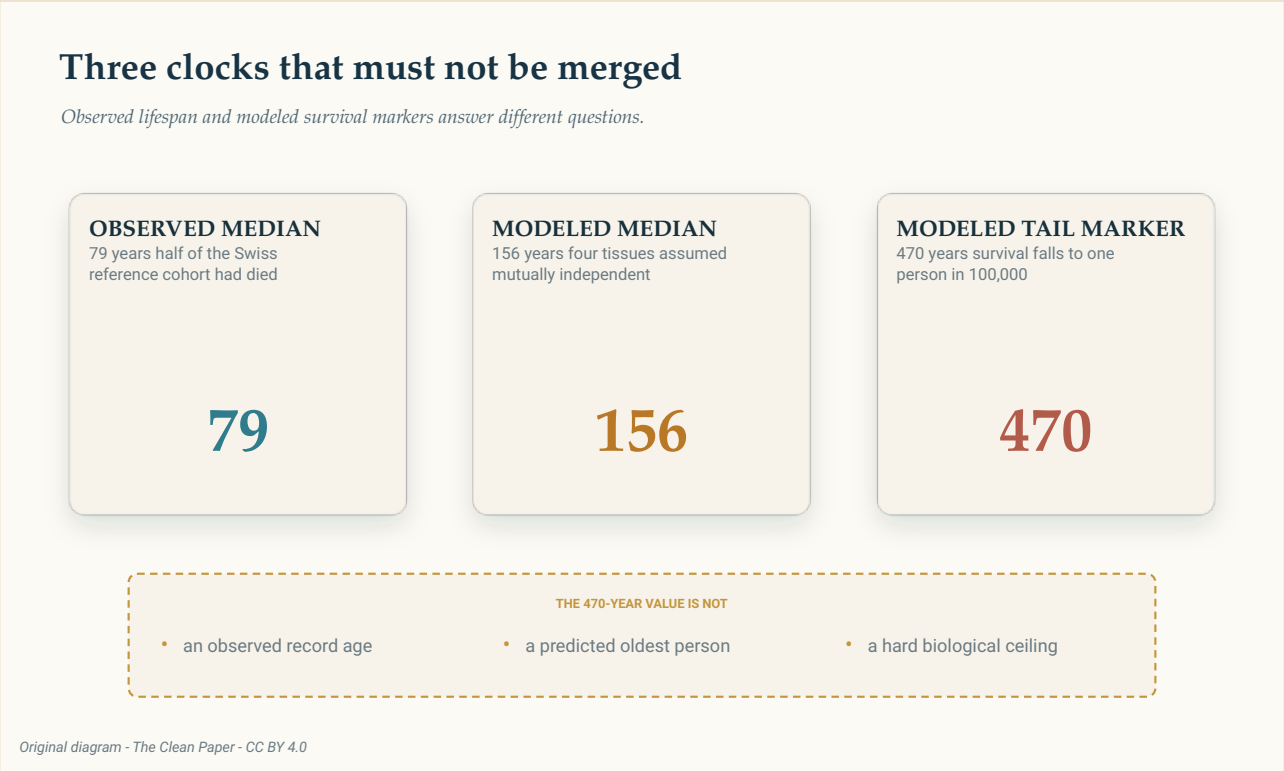
Даже такая упрощённая популяция продолжает терять людей из-за **фоновой смертности**: всех причин смерти вне моделируемого мутационного процесса. Но поскольку риск никогда не увеличивается, арифметика растягивается на невероятные сроки. Смоделированная медиана оставшейся жизни составляет **1 759 лет**. Момент, когда из каждых 100 000 людей исходной популяции остаётся один, наступает через **29 221 год**.

Ни одно из этих чисел не является биологическим прогнозом. Они лишь показывают, что получится, если на неопределённо долгий срок экстраполировать низкий ежегодный риск смерти, характерный для молодых взрослых.

В статье используются несколько разных «часов», которые нельзя смешивать:

- **Наблюдаемая медиана** в исходной швейцарской популяции составляла 79 лет.

- Использованный в статье наблюдаемый рекорд человеческого долголетия — 122 года.
- **Смоделированная медиана** — момент, к которому умерла половина виртуальной популяции.
- Условный **максимум** в статье — не возраст самого старого возможного человека. Это момент, когда выживаемость падает до 0,001%, то есть до одного выжившего на каждые 100 000 исходных участников.



Наблюдаемая продолжительность жизни, смоделированная медиана и смоделированная отметка выживания один на 100 000 отвечают на разные вопросы. Отметка 470 лет не является прогнозируемым рекордным возрастом или жёстким биологическим потолком.

The Clean Paper CC BY 4.0

Почему один выживший из 100 000 называется «максимумом»?

Кривая выживаемости в симуляции может никогда не достигнуть ровно нуля. Поэтому авторы выбрали очень малую долю выживших — 0,001% — как операционную конечную точку. Она позволяет единообразно сравнивать разные прогоны модели. Это не означает, что в биологии существует стена в таком возрасте, и не определяет самого старого возможного человека.

Клетки, которые плохо заменяются, становятся ранним узким местом

Затем модель добавляет гибель клеток из-за мутаций. Мутация считается летальной только тогда, когда повреждает достаточно важного генетического материала, чтобы клетка перестала работать. Вероятность такого события неопределённа и моделируется, а не измеряется для каждой клетки.

Сначала авторы рассмотрели две популяции **постмитотических клеток**: зрелых клеток, которые обычно не восполняются делением. Примерами были нейроны коры и кардиомиоциты — мышечные клетки, сокращающие сердце.

После добавления потери нейронов к фиксированному фоновому риску медиана виртуальной популяции составила **194 года**, а отметка один на 100 000 — **557 лет**. Для потери кардиомиоцитов значения были **208 лет** и **868 лет**. Медианные времена отказа самого органа до добавления фоновой смертности составляли около 198 и 212 лет.

Эти результаты не показывают, что в настоящем мозге или сердце есть обратный отсчёт. Они говорят, что внутри этой модели, после удаления почти всех остальных прогрессирующих проблем, потеря клеток из популяций с небольшим обычным восполнением становится значимой намного раньше, чем постоянный фоновый риск сам по себе.

Восполнение меняет арифметику

Делящиеся ткани ведут себя иначе, потому что утраченные клетки могут заменяться.

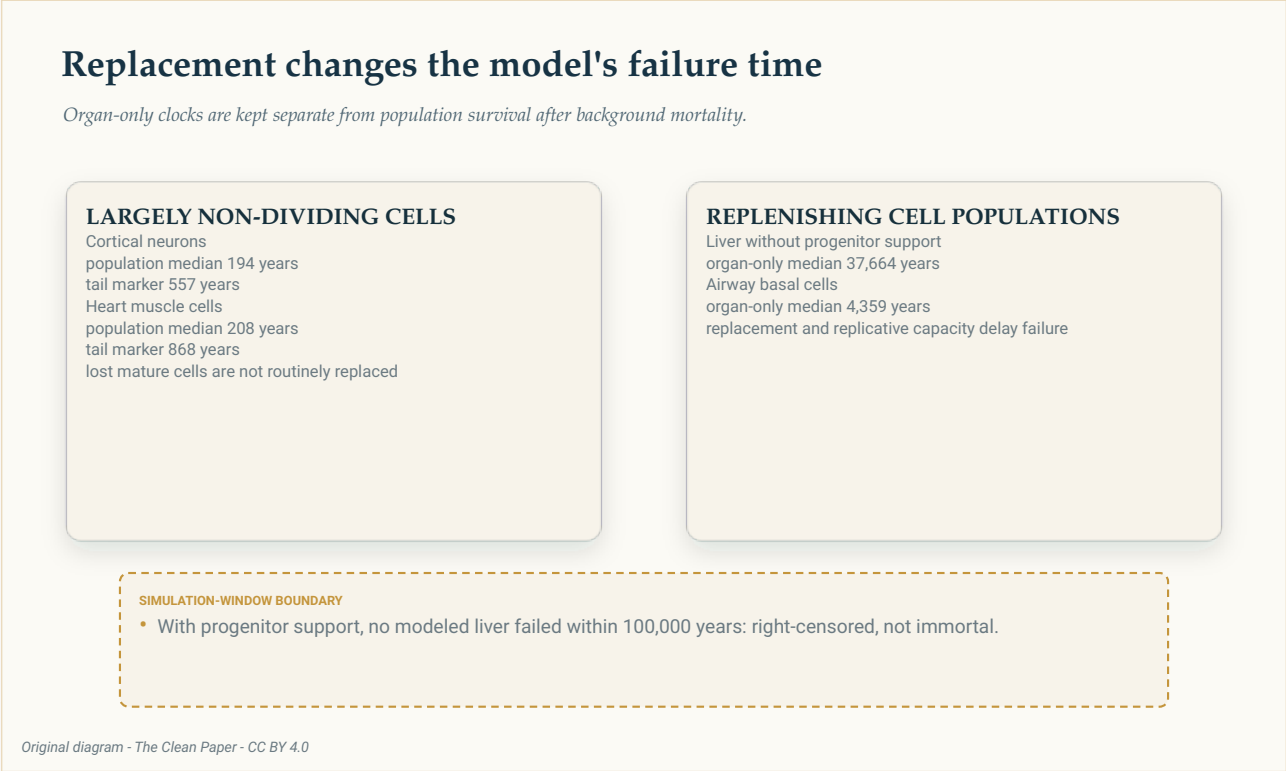
Для клеток печени без поддержки популяции клеток-предшественников медианное смоделированное время отказа органа составило **37 664 года**. Но после добавления фиксированного фонового риска медиана популяции вернулась к **1 755 годам**, почти к исходной модели без старения. Мутационно обусловленный отказ печени происходил настолько поздно, что сначала доминировали фоновые смерти.

Когда модель наделила печень популяцией предшественников, способной восполнять клетки, ни одна смоделированная печень не достигла порога отказа в пределах **100 000-летнего окна**. Это не бессмертная печень. Это результат с правым цензурированием: наблюдение закончилось раньше, чем произошёл смоделированный отказ.

Базальные клетки дыхательных путей, помогающие обновлять их выстилку, достигали медианного времени отказа органа **4 359 лет**, а отметки для органа «один на 100 000» — **7 617 лет**. После добавления фоновой смертности медиана составляла около 1 755 лет, а хвостовая отметка — **7 132 года**.

Эти тысячи лет не являются прогнозами для лёгких или печени. Настоящие ткани переживают воспаление, фиброз, сосудистое повреждение, рак, инфекции и взаимодействия

с другими органами, которых в этой очищенной модели нет.



Почти не делящиеся клетки и восполняющиеся ткани по-разному реагируют на смоделированную потерю клеток. Время отказа только органа отделено от выживаемости популяции после добавления фоновой смертности.

The Clean Paper CC BY 4.0

Четыре смоделированные ткани дают 156 лет только при независимости

Затем авторы объединили нейроны, кардиомиоциты, гепатоциты и базальные клетки дыхательных путей. Тело представили как **систему надёжности**: если отказывает любой необходимый компонент, смоделированный организм считается отказавшим. Фиксированный на уровне 30 лет фоновый риск сохранялся.

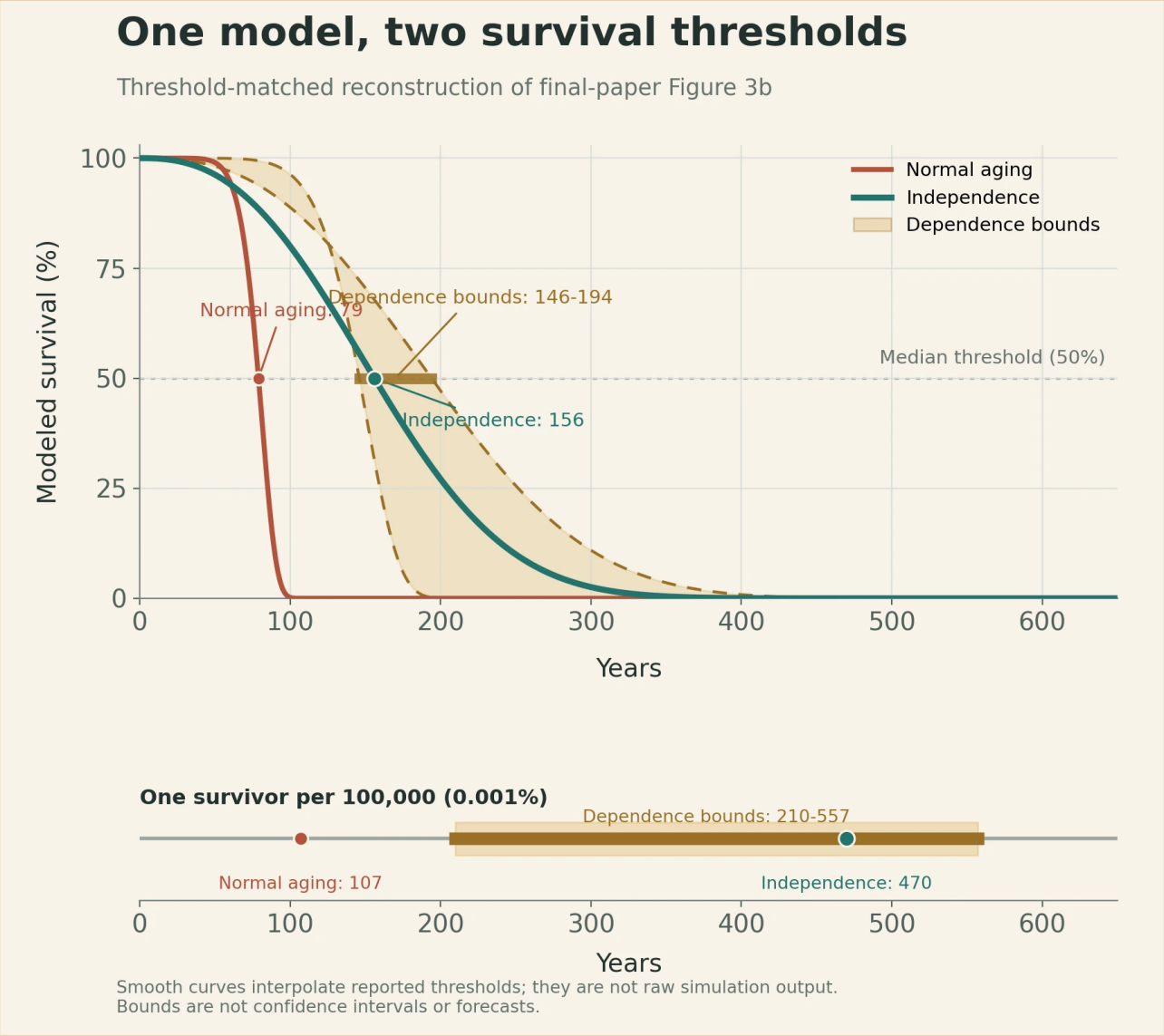
Для объединения четырёх моделей тканей авторы рассматривали тело как последовательную систему: виртуальный организм выживал только пока работал каждый требуемый компонент. При **взаимной независимости** знание времени отказа одной ткани не меняет вероятность отказа другой, поэтому четыре вероятности выживания можно перемножить. При этом предположении смоделированная медианная продолжительность жизни составила **156 лет**, а отметка один на 100 000 — **470 лет**.

Независимость математически удобна, но органы не являются независимыми машинами.

Они делят кровоснабжение, воспаление, гормоны, нервы и системный стресс. Отказ одного может изменить условия в другом.

Чтобы показать, как неизвестная зависимость может повлиять на ответ, авторы вычислили **границы Фреше**: математические внешние пределы объединённой кривой выживаемости, когда кривые отдельных компонентов известны, но их зависимость — нет. Полученный диапазон медиан составил **146–194 года**, а диапазон для отметки «один на 100 000» — **210–557 лет**.

Эти диапазоны не являются доверительными интервалами прогноза. Верхнее значение соответствует идеально согласованным временам отказа. При более чем двух компонентах нижняя граница Фреше может вообще не соответствовать никакому достижимому совместному распределению. Границы показывают, насколько может меняться результат, если модель знает отдельные части, но не знает, как их отказы связаны между собой.



Бирюзовая кривая показывает результат для четырёх тканей при независимости. Янтарная область

соединяет реконструкции математических границ зависимости, согласованные по порогам, а ржаво-красная кривая показывает контрольную кривую нормального старения из статьи. Поскольку окончательные исходные данные кривых не опубликованы, гладкие линии интерполируют сообщённые пересечения уровней 50% и 0,001%; это не повторный запуск симуляции. Границы — математические пределы, а не доверительные интервалы или прогнозы.

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

Результат при независимости — один контрольный сценарий. Границы зависимости являются математическими внешними пределами, а 300 наборов параметров показывают дополнительную неопределённость в предположении о том, как часто мутация убивает клетку.

The Clean Paper CC BY 4.0

Что такое граница зависимости?

Предположим, для четырёх компонентов известна вероятность продолжать работу в данный момент, но неизвестно, склонны ли они отказывать вместе. Границы Фреше задают самый широкий математически допустимый диапазон объединённого результата без выбора конкретной схемы зависимости. Это границы, отражающие нехватку информации, а не погрешности, полученные из повторных наблюдений людей.

Вероятность летальной мутации — крупный источник неопределённости

Один параметр модели особенно трудно определить: вероятность того, что новая мутация окажется смертельной для клетки.

В дополнении анализ повторили для **300 наборов параметров**. И для однонуклеотидных мутаций, и для коротких вставок или делеций общая нижняя граница вероятности гибели клетки от одной мутации составляла **1,94 × 10^-7**. Верхние границы, специфичные для клеток, были **2,25 × 10^-4** для нейронов, **1,08 × 10^-4** для кардиомиоцитов, **1,02 × 10^-4** для гепатоцитов, **1,60 × 10^-4** для печёночных клеток-предшественников и **1,77 × 10^-4** для базальных клеток дыхательных путей. Значения независимо выбирались по логарифмической шкале, поэтому могли различаться на порядки величины, а не на несколько процентов.

Изменение этих неопределённых входных данных сдвигало некоторые времена отказа тканей примерно в 10–100 раз. Тем не менее каждый протестированный набор параметров сохранял общий порядок: неделящиеся ткани становились ограниченными мутациями раньше, чем восполняющиеся. Эта устойчивость поддерживает сравнение типов тканей, но не говорит, какая точная оценка продолжительности жизни верна.

Анализ чувствительности отвечает на вопрос: «Сохраняется ли вывод при изменении неопределённых входов?» Он не показывает, какое входное значение истинно.

Модель удаляет биологию, которая обычно проявилась бы раньше

Сценарий включает только четыре популяции клеток. Он рассматривает летальные мутации как независимые события на уровне клеток и задаёт отказ органа выбранными порогами популяции. Он не учитывает сублетальную дисфункцию, при которой клетка остаётся живой, но работает хуже. Не учитывает расширение повреждённых клонов, вытесняющих здоровые клетки. Взаимодействия органов упрощены.

Рак также исключён. Модель предполагает, что злокачественные превращения устраняются иммунным надзором, поэтому заболеваемость раком не растёт с возрастом. Прогрессирующие воспалительные, эндокринные, сосудистые и нервные обратные связи отсутствуют.

Есть и более глубокая контрфактическая проблема. Частоты мутаций оценены по настоящим тканям настоящих стареющих тел. Затем модель помещает эти частоты в тело, где удалены окислительный стресс и другие прогрессирующие процессы старения. Популяции, в которой это сочетание предпосылок можно было бы непосредственно проверить, не существует.

Добавление опущенных путей отказа могло бы только приблизить предлагаемый верхний предел. Оно не сделало бы заявленные возраста легче достижимыми.

Для чего на самом деле нужны большие числа

Если читать статью вперёд, кажется, что она движется от 1 759 лет вниз к 156. Если читать её логику назад, цель становится яснее.

Исходные 1 759 лет намеренно абсурдны. Они создают мир, где возраст больше не повышает большинство рисков. Затем потеря клеток из-за мутаций в смоделированных мозге и сердце возвращает этот мир к диапазону, который всё ещё превышает наблюдаемую человеческую жизнь, но намного ниже искусственной исходной линии.

Этот разрыв поддерживает узкую идею: накопление соматических мутаций может оставаться значимым ограничением, даже если исчезнут многие другие прогрессирующие процессы старения. Он не устанавливает, что мутации — единственная причина старения. Он не говорит, что устранение мутаций даст указанные возраста. Исследование не моделирует ни вмешательство, ни вред и компромиссы изменения частоты мутаций.

Ценность упражнения не в обещании экстремально долгой жизни. Оно позволяет спросить, какие отказы останутся после удаления очевидных.

Краткий итог

Исследование использовало демографическую модель и модель надёжности тканей, чтобы спросить, как гибель клеток из-за мутаций может ограничивать жизнь в контрфактическом мире, где устранены почти все остальные прогрессирующие процессы старения. Фоновую смертность навсегда зафиксировали на современном швейцарском уровне для 30-летних. Объединили только четыре смоделированные популяции клеток; трансплантация и вмешательство, уменьшающее мутации, не допускались. При предположении независимости модель дала медианную продолжительность жизни 156 лет и отметку один на 100 000 в 470 лет. Когда авторы допустили любую математически возможную зависимость между отказами тканей, внешние границы расширили эти значения до 146–194 и 210–557 лет. Нейроны и клетки сердечной мышцы стали более ранними узкими местами, чем смоделированные популяции печени и дыхательных путей. Это условные результаты симуляции, а не наблюдаемые пределы человека, прогнозы лечения или доказательство того, что люди способны дожить до таких возрастов.

Проверка без преувеличений

Что показывает статья: в намеренно очищенной модели потеря почти не делящихся клеток из-за мутаций становится важным узким местом намного раньше, чем постоянный низкий фоновый риск смерти. Точные результаты зависят от модели органа, предположений о зависимости и параметров летальности мутаций.

Что полезно, но условно: объединённая медиана составляет 156 лет при взаимной независимости. При тех же кривых компонентов, но неизвестной зависимости математические внешние границы дают 146–194 года. Отметка один на 100 000 равна 470 годам при независимости и 210–557 годам по границам.

Чего работа не показывает: что люди могут жить 194 или 557 лет; что эти возраста являются жёсткими биологическими пределами; что соматические мутации — единственная причина старения; что какое-либо лечение может удалить остальные процессы старения; или что снижение мутаций даст смоделированный результат.

Главные ограничения: четыре популяции клеток представляют целое тело; фоновая смертность навсегда фиксируется на уровне 30 лет; рак и другие прогрессирующие механизмы старения исключаются предположением; взаимодействия органов упрощены; частоты мутаций взяты из реальных стареющих тканей; несколько порогов отказа и вероятностей летальности являются выбором модели; центральный контрфактический сценарий нельзя проверить в эквивалентной человеческой популяции.

Насколько уверенным может быть обычный читатель? Высокая уверенность, что сообщённые числа следуют из заявленной модели и выбора параметров. Умеренная уверенность в качественном различии между неделящимися и восполняющимися тканями в рамках этих предположений. Очень низкая уверенность, что любой заголовочный возраст предсказывает достижимую продолжительность человеческой жизни.

Источники

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