
Life Med | 李功华孔庆鹏等利用系统代谢模拟方法揭示不同类型衰老细胞的代谢异质性与共性

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38037.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

Life

Med |

李功华孔庆鹏

等利用系统代谢模拟方法揭示不同类型衰老细胞的代谢异质性与共性。论文标题：Unraveling the metabolic heterogeneity and commonality in senescent cells using systems modeling

期刊：Life Medicine

作者：Gong-Hua Li, Yu-Hong Li, Qin Yu, Qing-Qing Zhou, Run-Feng Zhang, Chong-Jun Weng, Ming-Xia Ge, Qing-Peng Kong

发表时间：26 Sept 2025

DOI：10.1093/lifemedi/lnaf003

微信链接：[点击此处阅读微信文章](#)

细胞衰老 (cellular senescence) 是指细胞周期永久停滞的一种状态，此时细胞对促生长刺激产生抗性，虽失去增殖能力，但仍保持存活且在较长时间内维持代谢活性。细胞衰老在胚胎发育、伤口修复和抑制肿瘤发生等过程中具有一定的有益作用，然而，它对人体健康也存在不利影响，是衰老及多种衰老相关疾病（如癌症、心血管疾病、糖尿病和神经退行性疾病）发生发展的驱动因素之一。衰老细胞的代谢对于其维持生存和功能，以及与周围微环境的相互作用具有重要意义。目前已识别出多种不同类型的细胞衰老，包括癌基因诱导的衰老 (oncogene-induced senescence, OIS)、辐射诱导的衰老 (irradiation-induced senescence, IIS)、压力诱导的衰老 (stress-induced premature senescence, SIPS，例如ROS诱导) 和复制衰老 (replicative senescence, RS)。不同类型的衰老细胞在慢性疾病和衰老相关病理状态中具有迥异的生理或病理意义。例如，OIS通过阻止潜在恶性细胞的增殖而起到抗癌防护作用；IIS有助于损伤后组织修复，但若未能有效清除，其可能导致组织纤维化；SIPS在短期内可防止损伤扩散，但当衰老细胞持续积累时可能引起慢性炎症和组织功能障碍；RS则代表细胞自然衰老过程，是组织功能退化和再生能力下降的主要因素之一。不同衰老细胞的代谢特征目前并不十分清楚，据此，该研究旨在探究这些不同类型的衰老细胞是否存在共同的代谢特征，并进一步识别在衰老过程中发挥核心作用的代谢通路和关键基因，从而为潜在干预策略提供依据。

JOURNAL ARTICLE

Unraveling the metabolic heterogeneity and commonality in senescent cells using systems modeling

Gong-Hua Li , Yu-Hong Li, Qin Yu, Qing-Qing Zhou, Run-Feng Zhang, Chong-Jun Weng, Ming-Xia Ge, Qing-Peng Kong  [Author Notes](#)

Life Medicine, Volume 4, Issue 2, April 2025, lnaf003,

2025年4月，中国科学院昆明动物研究所孔庆鹏课题组在Life Medicine杂志在线发表了题为Unraveling the metabolic heterogeneity and commonality in senescent cells using systems modeling的研究论文。

该研究利用全基因组代谢模拟与荟萃分析，系统解析了12种细胞系中四类细胞衰老类型（复制衰老（RS）、辐射诱导衰老（IIS）、活性氧诱导衰老（ROIS）和癌基因诱导衰老（OIS））的代谢特征，发现复制衰老与活性氧诱导的衰老在代谢上具有共同特征，表现为脂质代谢减少及甲羟戊酸途径下调；而辐射和癌基因诱导的衰老则表现出更大的异质性和多样性。

研究人员采用其自主开发的全基因组精准代谢模拟（Genome-wide Precision Metabolic Modeling，GPMM）方法系统分析了不同衰老细胞类型的代谢特征。首先，从公共数据库收集了来自27项细胞衰老研究的178个细胞样本，涵盖12种细胞系和4类衰老类型：11项复制衰老（RS）研究，3项ROS诱导衰老（ROIS）研究，9项辐射诱导衰老（IIS）研究，以及4项癌基因诱导衰老（OIS）研究。然后，利用GPMM方法，构建了每项研究的代谢通量图谱（Flux map），该图谱涵盖2963个反应、1463种代谢物和2248个基因。据此对每类衰老类型开展通量荟萃分析（meta-analysis），以识别跨研究的一致代谢变化。结果显示，ROIS与RS在代谢改变上具有高度一致性，相比之下，IIS和OIS显示出更强的代谢异质性。通路聚类分析结果同样支持上述荟萃分析结果，即：RS与ROIS高度聚类，并具有最多一致的通路变化，其中嘌呤和嘧啶合成、脂质代谢（包括脂肪酸氧化、-氧化、三酰甘油合成、胆固醇代谢、鞘脂代谢、磷脂代谢和糖鞘脂代谢）以及与脂质代谢相关的物质运输等通路均显著下降。IIS在不同研究之间的一致性最低，通路变化分布分散、缺乏聚类特征；而OIS则在代谢通路层面表现出与RS、ROIS和IIS三类完全不同的聚类模式。上述结果表明：RS与ROIS在代谢通量和通路层面均具有显著共性，而IIS和OIS呈现出较强的异质性。

由于复制衰老（RS）与ROS诱导衰老（ROIS）之间存在共有代谢变化和通路改变，研究人员进而聚焦于调控这两类衰老细胞代谢变化的共同关键基因和代谢物，并利用其自主开发的FastMM方法实施全基因和代谢物全对全（all-against-all）的敲除分析，系统筛选出可能在衰老相关代谢改变中起因果作用的关键基因和内源性代谢物。其结果显示：在关键基因方面，研究人员在RS

和ROIS中识别出大量激动型关键基因和拮抗性关键基因，其中甲羟戊酸（mevalonate）通路相关酶基因（包括HMGCR、FDFT1、PMVK、MVK、FDPS和MVD）被鉴定为与衰老细胞代谢变化最显著相关的激动型关键基因，其过表达有望逆转或部分逆转衰老相关的代谢变化；在关键代谢物方面，同样发现甲羟戊酸通路中的代谢中间产物（包括5pmev、mev_R、frdp、5dpmev、grdp、dmpp和ipdp）是RS与ROIS中与代谢变化最显著相关的激动型代谢物。

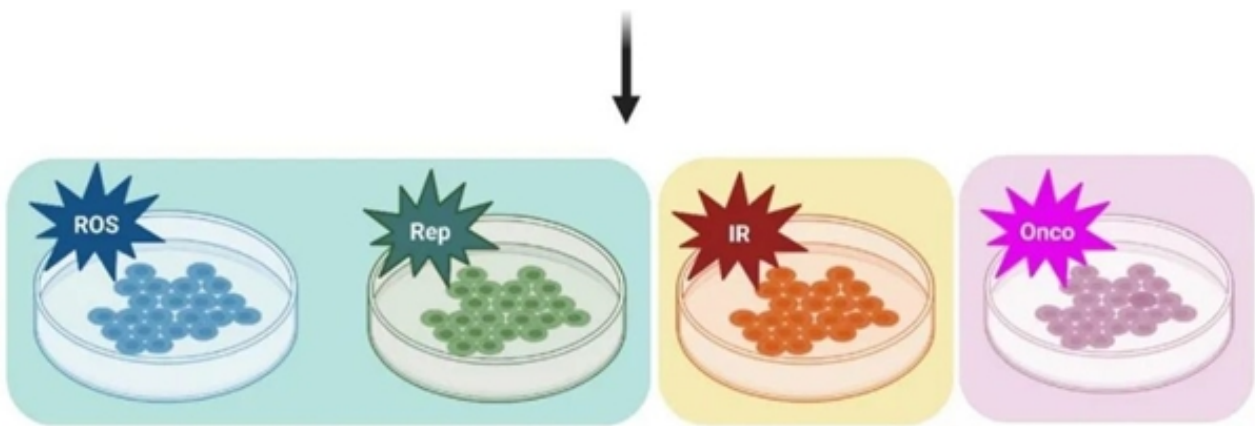
为进一步验证上述发现，研究人员测定了9个不同细胞传代时间点（13、16、19、22、25、28、31、34和37代）人真皮成纤维细胞（HDF）的转录组和代谢组，并同样利用GPMM进行代谢流分析。结果显示，随着传代次数的增加，细胞的生物质合成能力呈现显著下降趋势，从第13代到第37代大约下降了3倍，而脂质代谢通路（包括三酰甘油合成、脂肪酸氧化、胆固醇代谢、甘油磷脂代谢、鞘脂代谢和糖鞘脂代谢）整体均显著下调，与前述代谢流荟萃分析结果一致。同样，全基因和代谢敲除分析结果也发现最显著的关键基因均为甲羟戊酸通路中的激动型基因，而与甲羟戊酸通路相关的代谢物也是最显著的激动型代谢物，与前述代谢流荟萃分析结果一致。通过代谢组分析，研究人员发现44种脂质在HDF细胞传代过程中发生显著变化。其中，这些脂质中有80%（35/44）在细胞衰老过程中显著上调，仅20%（9/44）呈下调趋势。尽管研究人员未能通过LC/MS直接检测到甲羟戊酸（mevalonate）本身，但检测到了其磷酸化形式——5-磷酸甲羟戊酸（5pmev），其在细胞衰老过程中表现出显著下调（ $\rho = -0.852$ ， $p = 0.0035$ ）。此外，通过时间序列分析鉴定到甲羟戊酸通路中大部分关键基因（HMGCR、FDFT1、PMVK、MVK、FDPS和MVD）在衰老HDF细胞中均表现出显著下调。值得一提的是，这些显著的代谢通路轨迹变化趋势与脂质积累趋势密切相关。以上结果表明，脂质在细胞衰老过程中逐渐积累，进一步支持了代谢模拟中衰老细胞脂质代谢下调的结论。

鉴于细胞衰老在组织衰老中发挥关键作用，研究人员推测在人体衰老过程中也会伴随脂质代谢的整体下降。为验证该假设，他们基于GTEx数据库中的50种人类组织类型进行了代谢模拟，并比较了成年与老年人群之间的代谢通量图谱。结果显示，几乎所有与脂质相关的合成与分解通路均显著下调，包括雄激素与雌激素合成、胆固醇代谢、肌醇磷酸代谢、鞘脂代谢、甘油磷脂代谢及糖鞘脂代谢。这些结果表明，随着年龄增长，脂质代谢相关通路在多种组织中普遍发生下降。

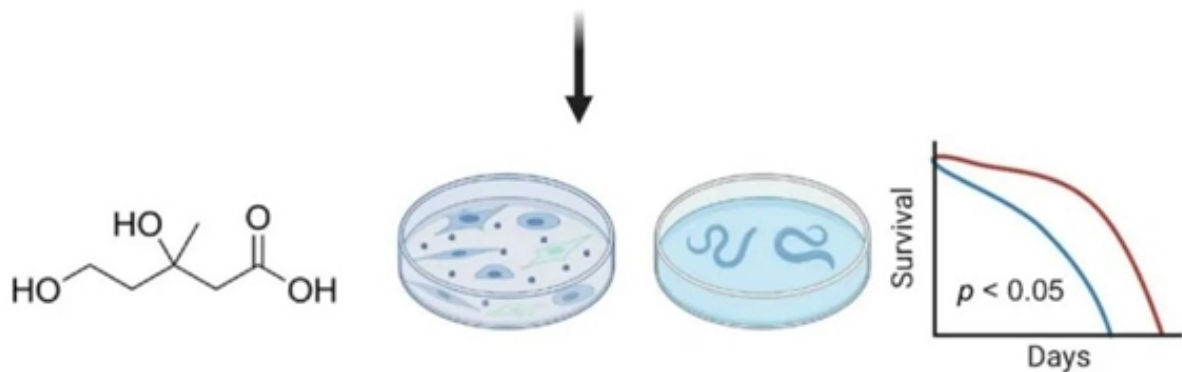
结合前述的荟萃分析、时间序列分析结果以及来自GTEx数据库的人类组织衰老代谢模拟分析，研究人员预测：甲羟戊酸通路中的代谢物是关键激动型代谢物，具有潜在的抗衰老或延寿作用。为验证这一预测，他们选择了该通路中的关键上游代谢物——甲羟戊酸（mevalonate），并在经典动物模型秀丽隐杆线虫（*C. elegans*）中进行实验验证，结果表明，甲羟戊酸显著延缓衰老相关表型，如类黑素沉积减少、咽部泵运动频率增加、体节摆动频率提高等，同时显著延长了线虫的寿命。



Genome-wide precision metabolic modeling and meta-flux analysis of four types of cellular senescence across 12 cell types.



ROS- and replication-induced senescence share similar metabolic features. IR- and and oncogene-induced senescence exhibit distinct metabolic features.



Rescuing metabolic dysregulation from ROS- and replication-induced senescence in the mevalonate pathway extends the lifespan of *C. elegans*.

总之，在该项研究中，研究人员通过全基因组代谢模拟与荟萃分析，系统地解析了12种细胞系中四类细胞衰老类型（复制衰老、辐射诱导衰老、ROS诱导衰老和癌基因诱导衰老）的代谢变化。他们发现，复制衰老与ROS诱导衰老具有共同的代谢特征，而辐射诱导和癌基因诱导衰老则表现出更强的异质性；进一步分析显示，复制衰老与ROS诱导衰老显著关联于脂质代谢通路的紊乱

，且这一代谢异常与甲羟戊酸（mevalonate）通路中的关键基因和代谢物下调有关；而实验证实，作为甲羟戊酸通路上游代谢物的mevalonate在秀丽隐杆线虫中能够逆转衰老相关的代谢功能障碍，并显著延长秀丽隐杆线虫的寿命。该研究系统研究了不同衰老细胞的代谢特征，并提出了潜在的抗衰老干预靶点和策略。

英文全文链接：

<https://doi.org/10.1093/lifemedi/lnaf003>

引用本文：

Gong-Hua Li, Yu-Hong Li, Qin Yu, Qing-Qing Zhou, Run-Feng Zhang, Chong-Jun Weng, Ming-Xia Ge, Qing-Peng Kong, Unraveling the metabolic heterogeneity and commonality in senescent cells using systems modeling, *Life Medicine*, Volume 4, Issue 2, April 2025, lnaf003

作者简介



李功华

中国科学院昆明动物研究所

中国科学院昆明动物研究所副研究员、硕士生导师，云南省兴滇英才青年人才。长期致力于生物医学大数据与人工智能技术的创新应用，聚焦衰老及衰老相关疾病的机制研究与精准医疗技术研发与转化。开发了肿瘤精准预后评估与靶点及药物识别系统TumorPro（已获授权并转化8项发明专利）；构建了个性化慢病管理及营养药物设计平台iHuman，并荣获领域著名国际学术会议一等奖。迄今已发表SCI论文42篇，其中以第一作者或通讯作者身份在《Aging Cell》、《Bioinformatics》、《Oncogene》等重要SCI期刊发表论文22篇。获授权发明专利13项（含新药专利3项），其中9项已完成技术转化。

孔庆鹏

中国科学院昆明动物研究所

中国科学院昆明动物研究所研究员、博士生导师，云南省健康衰老与疾病防治重点实验室主任，国家WR计划领军人才，国家重点研发计划项目首席科学家。长期致力于长寿人群大队列构建，基于多组学等研究手段系统开展人源抗衰老活性分子发掘及其作用机制解析，推动衰老干预策略的转化应用。迄今已以（共同）通讯作者身份在《National Science Review》、《Science Advances》、《Genome Research》、《PNAS》、《Genome Biology》、《Aging Cell》、《Cell Reports》等国际重要SCI期刊发表论文80余篇。



《前沿》系列英文学术期刊

由教育部主管、高等教育出版社主办的《前沿》（Frontiers）系列英文学术期刊，于2006年正式创刊，以网络版和印刷版向全球发行。系列期刊包括基础科学、生命科学、工程技术和人文社会科学四个主题，是我国覆盖学科最广泛的英文学术期刊群，其中12种被SCI收录，其他也被AHCI、Ei、MEDLINE或相应学科国际权威检索系统收录，具有一定的国际学术影响力。系列期刊采用在线优先出版方式，保证文章以最快速度发表。

中国学术前沿期刊网

<http://journal.hep.com.cn>

Frontiers Journals

- Covering the fields of natural sciences, engineering, life sciences and social sciences & humanities
- Indexed by SCI, A&HCI, Ei, MEDLINE, Scopus, etc.
- Worldwide available
- Online first publishing
- Co-published by Springer, etc.

Content available online
<http://journal.hep.com.cn>

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜，请与我们联系。

来源：Life Medicine

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发