

SUPPLEMENTARY INFORMATION

Table S1. Raw dye reduction mean values (590 nm) of metabolite array from the PM-M1 microplate.

	CONTROL	ALISERTIB	DOXORUBICIN	CONTROL	BLEOMYCIN	PALBOCICLIB
negative control	0,164	0,228	0,261	0,159	0,262	0,245
negative control	0,146	0,227	0,264	0,150	0,283	0,250
negative control	0,143	0,243	0,272	0,148	0,274	0,231
α-Cyclodextrin	0,148	0,189	0,255	0,158	0,229	0,207
Dextrin	1,817	1,895	1,751	1,252	1,660	1,823
Glycogen	2,138	2,047	1,738	2,244	2,182	1,780
Maltitol	0,159	0,194	0,226	0,159	0,210	0,182
Maltotriose	1,954	1,456	1,600	1,742	2,052	1,477
D-Maltose	3,014	1,931	2,668	2,946	2,614	2,078
D-Trehalose	0,182	0,228	0,280	0,205	0,275	0,209
D-Cellobiose	0,143	0,188	0,269	0,152	0,201	0,204
β-Gentiobiose	0,144	0,180	0,230	0,148	0,213	0,173
D-Glucose-6-P	0,386	0,463	0,635	0,324	0,756	0,278
α-D-Glucose-1-P	0,545	0,415	0,977	0,169	0,470	0,578
L-Glucose	0,152	0,203	0,353	0,215	0,284	0,222
α-D-Glucose	3,068	1,980	2,586	2,957	2,777	2,127
α-D-Glucose	3,051	2,078	2,732	3,012	2,618	2,195
α-D-Glucose	2,941	2,322	2,529	3,045	2,829	1,975
3-O-Methyl-D-Glucoside	0,195	0,220	0,404	0,209	0,271	0,183
α-Methyl-D-Glucoside	0,151	0,202	0,393	0,179	0,266	0,207
β-Methyl-D-Glucoside	0,153	0,211	0,412	0,202	0,256	0,223
D-Salicin	0,228	0,265	0,482	0,235	0,329	0,227
D-Sorbitol	0,149	0,199	0,410	0,162	0,244	0,223

N-Acetyl-D-Glucosamine	0,143	0,193	0,293	0,155	0,237	0,184
D-Glucosaminic Acid	0,144	0,267	0,315	0,149	0,291	0,262
D-Glucuronic Acid	0,153	0,203	0,382	0,177	0,299	0,229
Chondroitin-6-Sulfate	0,203	0,263	0,381	0,268	0,355	0,266
Mannan	0,218	0,273	0,419	0,291	0,338	0,227
D-Mannose	2,648	1,486	1,908	2,532	2,237	1,764
α-Methyl-D-Mannoside	0,154	0,246	0,365	0,264	0,293	0,227
D-Mannitol	0,140	0,201	0,334	0,261	0,269	0,215
N-Acetyl-β-D-Mannosamine	0,154	0,210	0,387	0,260	0,268	0,221
D-Melezitose	0,190	0,220	0,360	0,268	0,273	0,239
Sucrose	0,195	0,231	0,402	0,275	0,269	0,227
Palatinose	0,161	0,217	0,375	0,178	0,253	0,241
D-Turanose	0,238	0,306	0,408	0,248	0,448	0,263
D-Tagatose	0,168	0,236	0,271	0,178	0,282	0,214
L-Sorbose	0,166	0,238	0,366	0,229	0,314	0,251
L-Rhamnose	0,185	0,259	0,334	0,264	0,302	0,230
L-Fucose	0,217	0,224	0,349	0,257	0,285	0,234
D-Fucose	0,238	0,249	0,326	0,308	0,322	0,251
D-Fructose-6-P	0,403	0,500	0,889	0,459	0,656	0,464
D-Fructose	0,240	0,243	0,422	0,299	0,408	0,254
Stachyose	0,184	0,219	0,357	0,238	0,274	0,223
D-Raffinose	0,203	0,207	0,357	0,250	0,272	0,255
D-Lactiol	0,204	0,218	0,370	0,267	0,292	0,238
Lactulose	0,163	0,213	0,370	0,186	0,257	0,224
α-D-Lactose	0,145	0,195	0,257	0,151	0,233	0,180
Melibionnic Acid	0,154	0,231	0,282	0,165	0,300	0,239

D-Melibiose	0,159	0,214	0,390	0,170	0,277	0,243
D-Galactose	0,441	0,297	0,519	0,482	0,639	0,389
α-Methyl-D-Galactoside	0,201	0,219	0,346	0,260	0,287	0,244
β-Methyl-D-Galactoside	0,223	0,227	0,379	0,289	0,276	0,245
N-Acetyl-Neuraminic Acid	0,198	0,243	0,342	0,248	0,294	0,249
Pectin	0,208	0,232	0,334	0,268	0,261	0,216
Sedoheptulosan	0,175	0,225	0,375	0,265	0,285	0,243
Thymidine	0,211	0,226	0,378	0,278	0,260	0,253
Uridine	0,258	0,267	0,538	0,323	0,487	0,345
Adenosine	0,222	0,257	0,471	0,226	0,461	0,281
Inosine	0,211	0,326	0,585	0,233	0,645	0,410
Adonitol	0,162	0,235	0,280	0,155	0,254	0,225
L-Arabinose	0,243	0,255	0,411	0,223	0,364	0,282
D-Arabinose	0,244	0,236	0,337	0,278	0,275	0,261
β-Methyl-D-Xylopyranoside	0,213	0,238	0,356	0,263	0,283	0,248
Xylitol	0,222	0,235	0,387	0,291	0,341	0,259
Myo-Inositol	0,198	0,230	0,331	0,251	0,301	0,246
Meso-Erythritol	0,204	0,234	0,362	0,251	0,274	0,256
Propylene glycol	0,215	0,253	0,372	0,256	0,306	0,253
Etanolamine	0,239	0,176	0,341	0,278	0,214	0,192
D,L-α-Glycerol-P	0,223	0,327	0,605	0,302	0,326	0,368
Glycerol	0,146	0,203	0,377	0,162	0,257	0,203
Citric acid	0,145	0,204	0,220	0,159	0,298	0,161
Tricarballic Acid	0,150	0,229	0,294	0,155	0,302	0,295
D,L-Lactic Acid	0,187	0,259	0,393	0,192	0,336	0,276
Methyl D-Lactate	0,145	0,223	0,356	0,164	0,309	0,274

Methyl pyruvate	0,144	0,251	0,361	0,171	0,338	0,268
Pyruvic acid	0,371	0,558	0,662	0,315	0,648	0,624
α-Keto-Glutaric Acid	0,229	0,269	0,457	0,210	0,487	0,312
Succinamic Acid	0,243	0,265	0,555	0,255	0,411	0,328
Succinic Acid	0,152	0,209	0,351	0,170	0,294	0,233
Mono-Methyl Succinate	0,216	0,283	0,640	0,233	0,456	0,363
L-Malic Acid	0,150	0,205	0,401	0,164	0,261	0,240
D-Malic Acid	0,147	0,220	0,323	0,154	0,253	0,229
Meso-Tartaric Acid	0,140	0,198	0,246	0,150	0,214	0,172
Acetoacetic Acid (a)	0,144	0,217	0,215	0,161	0,203	0,192
γ-Amino-N-Butyric Acid	0,147	0,244	0,299	0,138	0,287	0,253
α-Keto-Butyric Acid	0,148	0,259	0,303	0,153	0,277	0,259
α-Hydroxy-Butyric Acid	0,162	0,240	0,289	0,155	0,257	0,234
D,L-β-Hydroxy-Butyric Acid	0,149	0,216	0,296	0,149	0,250	0,205
Glycolic Acid	0,138	0,200	0,311	0,144	0,250	0,196
Butyric Acid	0,189	0,212	0,250	0,173	0,298	0,204
2,3-Butanediol	0,139	0,222	0,256	0,135	0,274	0,203
3-Hydroxy-2-Butanone	0,139	0,220	0,264	0,139	0,250	0,203
Propionic Acid	0,169	0,207	0,328	0,157	0,202	0,182
Acetic Acid	0,144	0,204	0,256	0,144	0,223	0,168
Hexanoic Acid	0,138	0,166	0,220	0,147	0,242	0,181

Table S2. Raw dye reduction mean values (590 nm) of metabolite array from the PM-M2 microplate.

	CONTROL	ALISERTIB	DOXORUBICIN	CONTROL	BLEOMYCIN	PALBOCICLIB
negative control	0,170	0,204	0,312	0,146	0,280	0,185
negative control	0,180	0,234	0,345	0,175	0,276	0,185
negative control	0,188	0,240	0,356	0,178	0,232	0,173
Tween 20	0,150	0,193	0,242	0,150	0,214	0,122
Tween 40	0,166	0,186	0,261	0,149	0,170	0,131
Tween 80	0,140	0,166	0,269	0,140	0,137	0,104
Gelatin	0,204	0,260	0,441	0,204	0,326	0,177
L-Alaninamide	0,180	0,278	0,43	0,187	0,218	0,175
L-Alanine	0,183	0,256	0,398	0,188	0,271	0,178
D-Alanine	0,197	0,235	0,336	0,189	0,257	0,173
L-Arginine	0,195	0,217	0,338	0,185	0,240	0,250
L-Asparagine	0,168	0,198	0,287	0,147	0,282	0,252
L-Aspartic Acid	0,192	0,243	0,34	0,203	0,241	0,166
D-Aspartic Acid	0,185	0,212	0,286	0,189	0,208	0,170
L-Glutamic Acid	0,266	0,291	0,476	0,268	0,310	0,254
D-Glutamic Acid	0,222	0,292	0,438	0,201	0,256	0,200
L-Glutamine	0,488	0,412	0,832	0,430	0,574	0,430
Glycine	0,203	0,280	0,455	0,192	0,228	0,232
L-Histidine	0,176	0,234	0,348	0,183	0,211	0,222
L-Homoserine	0,179	0,238	0,326	0,195	0,202	0,226
Hydroxy-L-Proline	0,178	0,238	0,304	0,189	0,218	0,198
L-Isoleucine	0,210	0,248	0,32	0,217	0,244	0,168
L-Leucine	0,205	0,244	0,313	0,205	0,259	0,181

L-Lysine	0,177	0,267	0,273	0,169	0,215	0,199
L-Methionine	0,206	0,271	0,372	0,226	0,232	0,183
L-Ornithine	0,211	0,266	0,472	0,200	0,269	0,231
L-Phenylalanine	0,309	0,293	0,405	0,281	0,273	0,281
L-Proline	0,255	0,263	0,32	0,259	0,240	0,196
L-Serine	0,266	0,239	0,335	0,245	0,226	0,247
D-Serine	0,247	0,266	0,385	0,254	0,228	0,278
L-Threonine	0,244	0,251	0,337	0,254	0,237	0,234
D-Threonine	0,261	0,242	0,322	0,251	0,213	0,234
L-Tryptofan	0,245	0,224	0,239	0,252	0,162	0,201
L-Tyrosine	0,276	0,262	0,245	0,279	0,166	0,202
L-Valine	0,219	0,247	0,318	0,212	0,265	0,235
Ala-Ala	0,190	0,304	0,431	0,178	0,276	0,327
Ala-Arg	0,193	0,335	0,491	0,208	0,290	0,315
Ala-Asn	0,222	0,279	0,464	0,220	0,244	0,300
Ala-Asp	0,249	0,272	0,377	0,268	0,269	0,269
Ala-Glu	0,260	0,421	0,628	0,273	0,311	0,421
Ala-Gln	0,500	0,671	0,907	0,450	0,584	0,630
Ala-Gly	0,254	0,288	0,399	0,248	0,238	0,293
Ala-His	0,259	0,251	0,329	0,228	0,284	0,250
Ala-Ile	0,309	0,308	0,382	0,286	0,261	0,286
Ala-Leu	0,277	0,285	0,321	0,230	0,301	0,272
Ala-Lys	0,230	0,297	0,417	0,239	0,269	0,251
Ala-Met	0,220	0,321	0,334	0,216	0,265	0,294
Ala-Phe	0,213	0,381	0,391	0,192	0,273	0,304
Ala-Pro	0,209	0,312	0,559	0,209	0,290	0,305

Ala-Ser	0,220	0,272	0,468	0,226	0,254	0,288
Ala-Thr	0,294	0,281	0,446	0,271	0,258	0,296
Ala-Trp	0,284	0,260	0,334	0,256	0,201	0,303
Ala-Tyr	0,295	0,325	0,519	0,281	0,312	0,304
Ala-Val	0,276	0,303	0,429	0,260	0,283	0,327
Arg-Ala (b)	0,279	0,315	0,432	0,240	0,344	0,310
Arg-Arg (b)	0,279	0,315	0,358	0,242	0,260	0,289
Arg-Asp	0,269	0,291	0,371	0,230	0,357	0,271
Arg-Gln	0,418	0,927	1,038	0,398	0,689	0,622
Arg-Glu	0,180	0,348	0,462	0,206	0,328	0,319
Arg-Ile (b)	0,181	0,389	0,402	0,178	0,313	0,260
Arg-Leu (b)	0,199	0,336	0,494	0,204	0,246	0,293
Arg-Lys (b)	0,201	0,287	0,495	0,211	0,257	0,316
Arg-Met (b)	0,296	0,289	0,406	0,259	0,252	0,327
Arg-Phe (b)	0,296	0,349	0,495	0,279	0,301	0,341
Arg-Ser (b)	0,266	0,309	0,433	0,252	0,331	0,277
Arg-Trp	0,235	0,242	0,303	0,234	0,223	0,266
Arg-Tyr (b)	0,266	0,318	0,484	0,261	0,371	0,304
Arg-Val (b)	0,275	0,317	0,451	0,241	0,300	0,305
Asn-Glu	0,283	0,332	0,463	0,250	0,426	0,300
Asn-Val	0,260	0,299	0,4	0,251	0,320	0,316
Asp-Ala	0,185	0,335	0,411	0,186	0,291	0,277
Asp-Asp	0,170	0,330	0,321	0,163	0,264	0,249
Asp-Glu	0,194	0,291	0,506	0,199	0,261	0,304
Asp-Gln	0,228	0,435	0,975	0,232	0,550	0,518
Asp-Gly	0,200	0,276	0,454	0,223	0,299	0,289

Asp-Leu	0,196	0,271	0,437	0,227	0,277	0,304
Asp-Lys	0,196	0,293	0,469	0,227	0,301	0,264
Asp-Phe	0,200	0,306	0,465	0,230	0,296	0,279
Asp-Trp	0,180	0,271	0,405	0,211	0,377	0,290
Asp-Val	0,179	0,279	0,381	0,214	0,297	0,274
Glu-Ala	0,213	0,405	0,607	0,215	0,387	0,317
Glu-Asp	0,197	0,323	0,431	0,202	0,300	0,256
Glu-Glu	0,204	0,340	0,504	0,204	0,341	0,332
Gly-Gly	0,221	0,331	0,488	0,190	0,258	0,462
Glu-Ser	0,199	0,290	0,512	0,206	0,267	0,289
Glu-Trp	0,204	0,245	0,339	0,225	0,178	0,361
Gly-Tyr	0,203	0,301	0,478	0,227	0,270	0,341
Glu-Val	0,216	0,304	0,598	0,210	0,268	0,389
Gln-Glu	0,263	0,718	1,11	0,297	0,683	0,714
Gln-Gln	0,403	0,690	1,107	0,410	0,631	0,752
Gln-Gly	0,328	0,588	0,983	0,354	0,617	0,597
Gly-Ala	0,197	0,315	0,411	0,193	0,259	0,283
Gly-Arg	0,203	0,273	0,359	0,192	0,245	0,245
Gly-Asn	0,196	0,316	0,404	0,191	0,266	0,271
Gly-Asp	0,194	0,326	0,347	0,186	0,244	0,270
α-D-Glucose	2,647	1,859	2,572	2,390	2,691	1,851

PM-M2

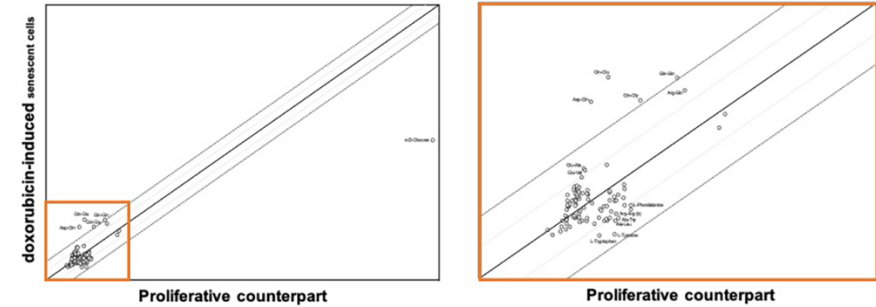
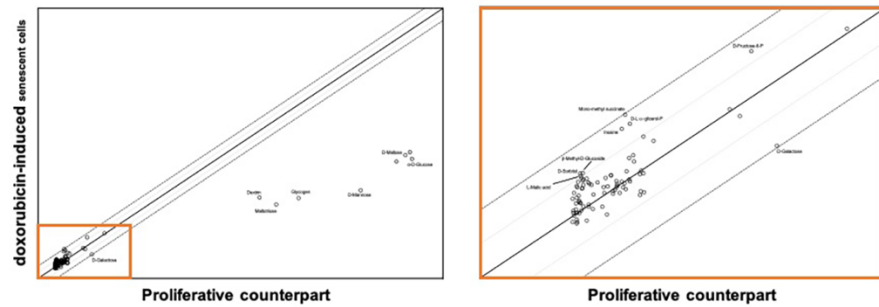
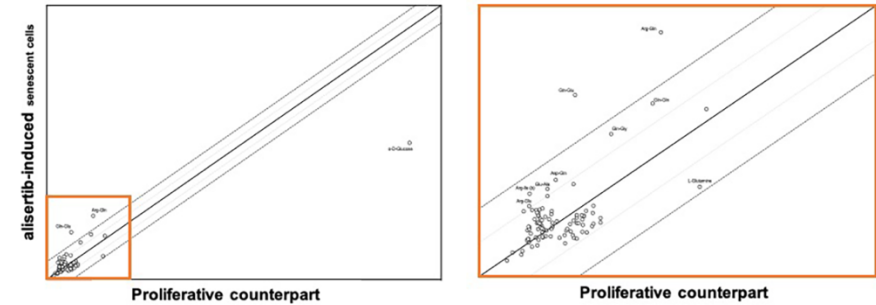
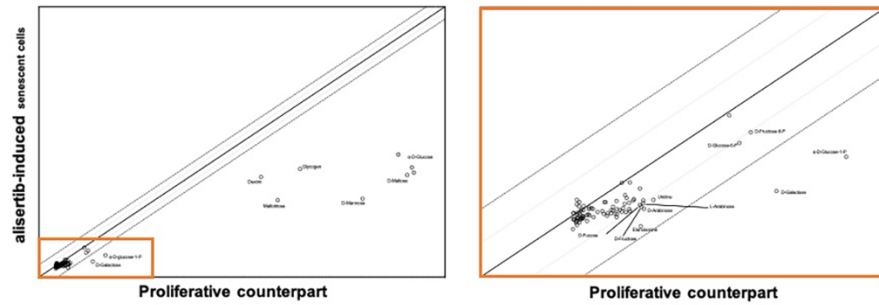
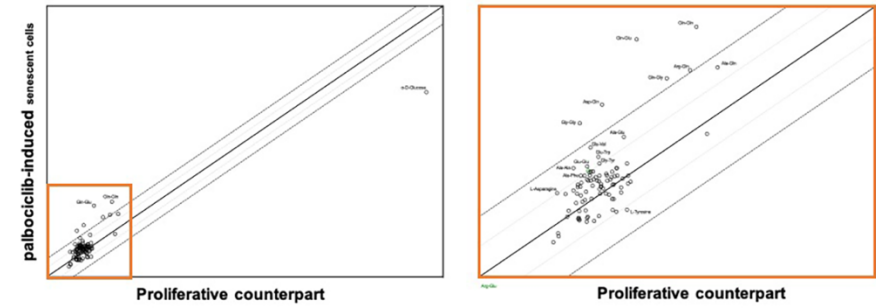
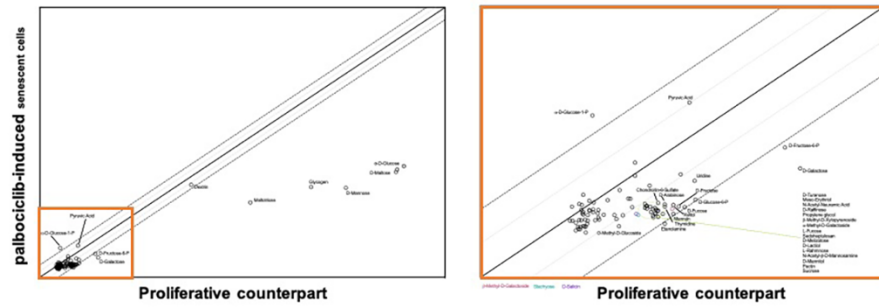
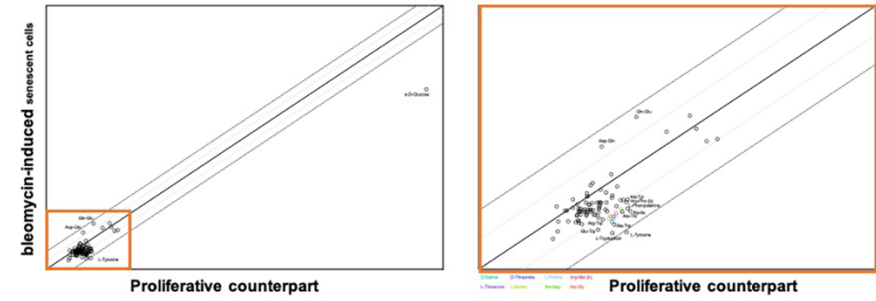
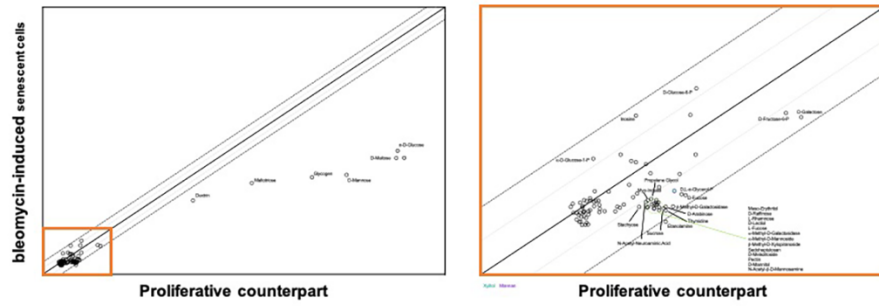
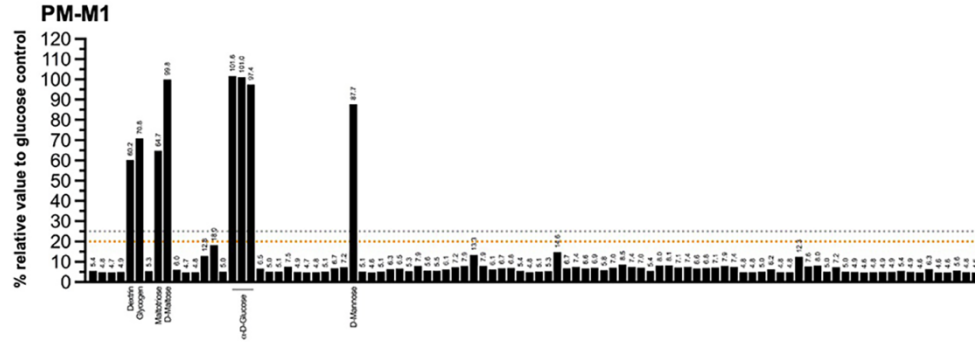
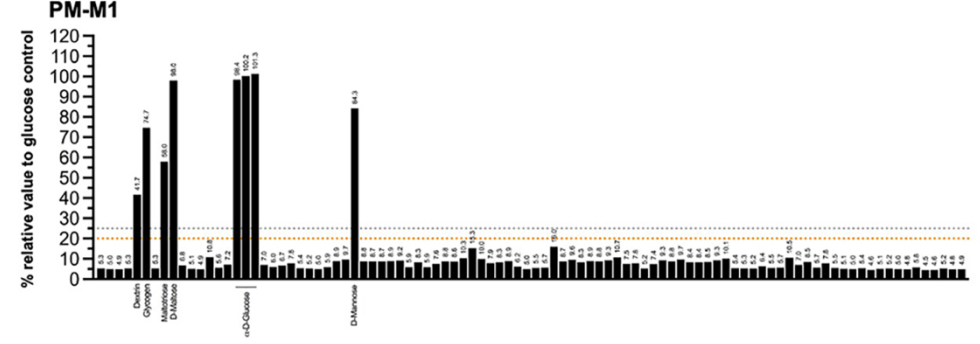


Figure S1. Comparison of substrate utilization by TIS and proliferative cells. To quantitatively compare each senescent state rapidly and systematically, changes in the substrate consumption of carbohydrate/carboxylate substrates (PM-M1) and amino acids/dipeptide combinations (PM-M2) were initially characterized based on the fold-change in the optical density of each substrate at 590 nm (purple color) resulting from the accumulation of reduced dye over a 90-minute period after normalization of the values to those of the negative-control wells included in each of the PM-M plates. We then calculated a comparison score from the absolute ratio between the substrate utilization of each pair of TIS cells and proliferative counterparts using ± 1.5 (*grey dashed line*) and ± 2.0 (*black dashed line*) fold-change cut-offs.

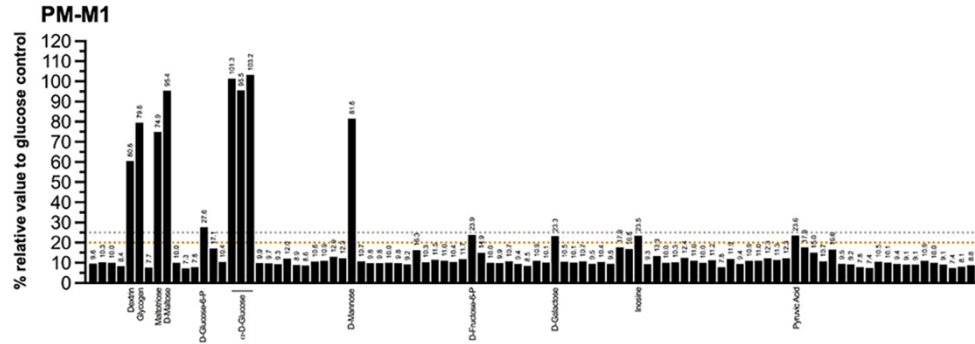
Proliferative counterpart #1



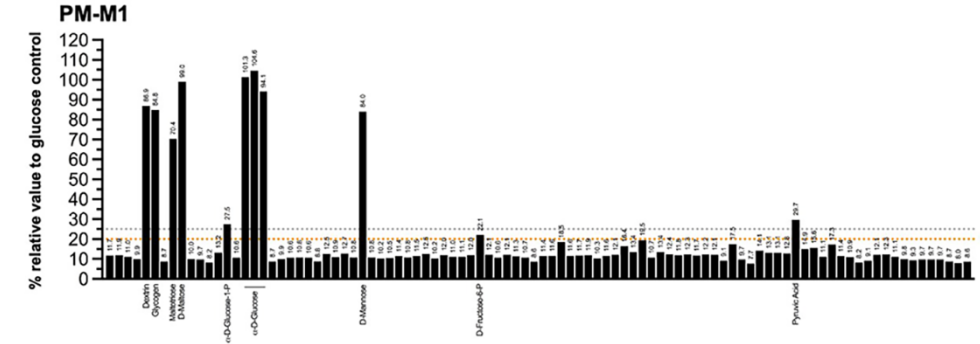
Proliferative counterpart #2



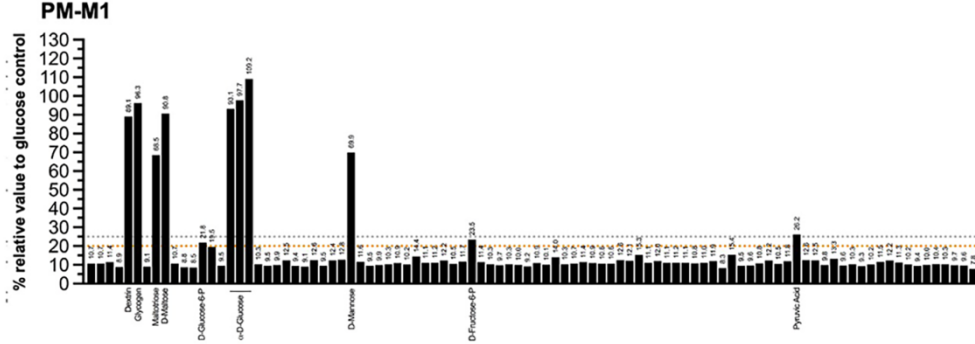
bleomycin-induced senescent cells



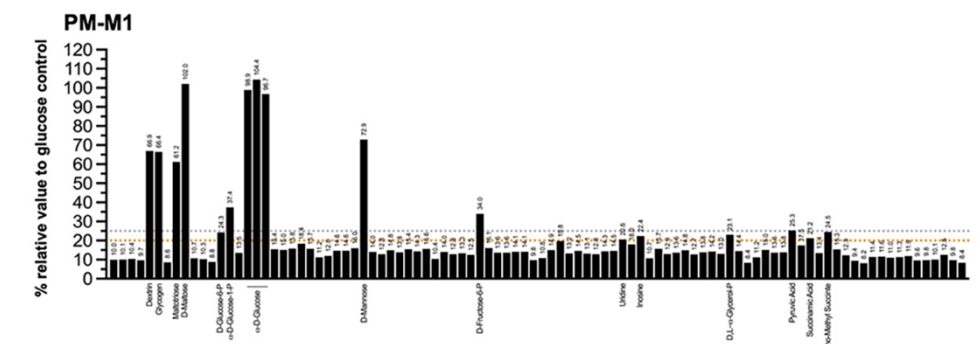
palbociclib-induced senescent cells



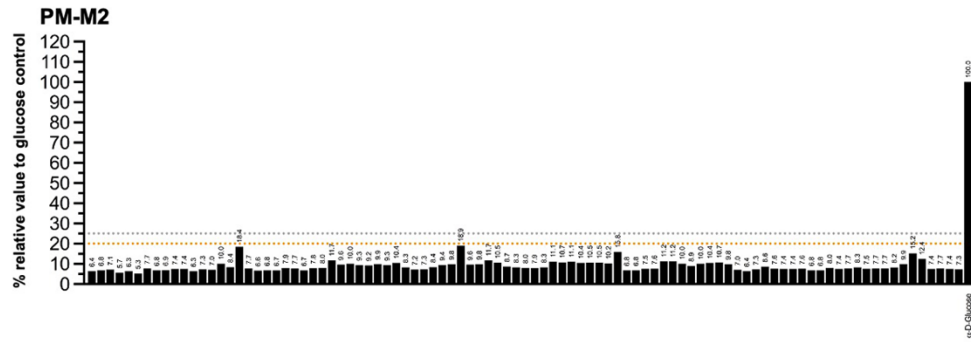
alisertib-induced senescent cells



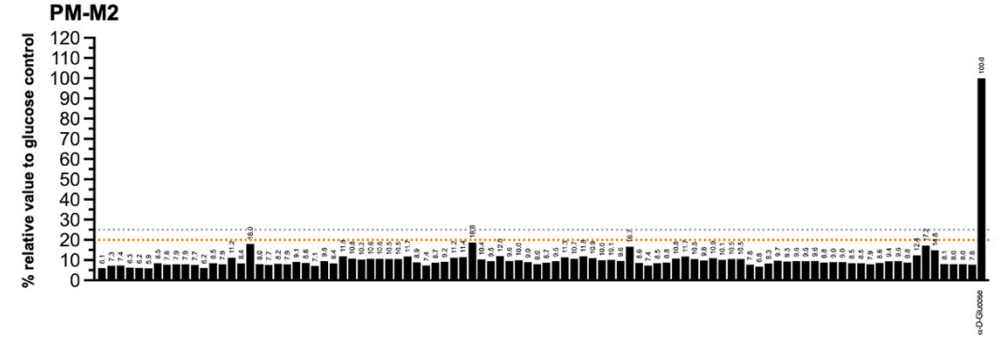
doxorubicin-induced senescent cells



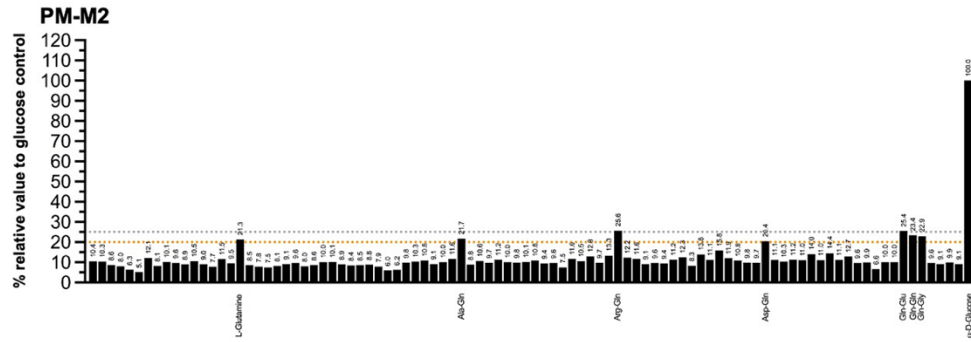
Proliferative counterpart #1



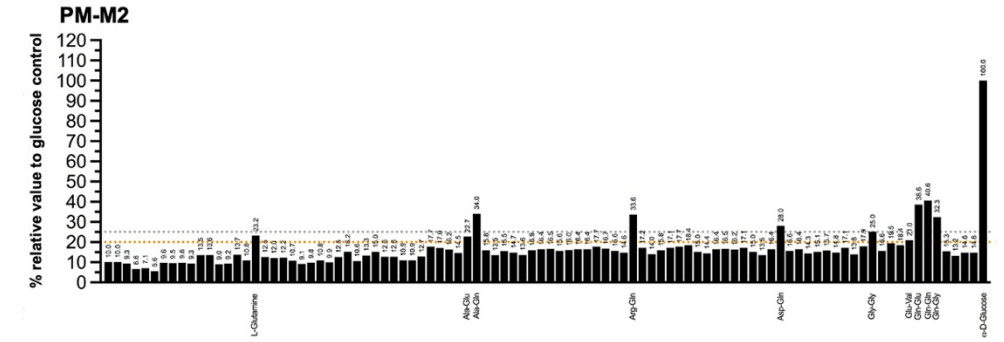
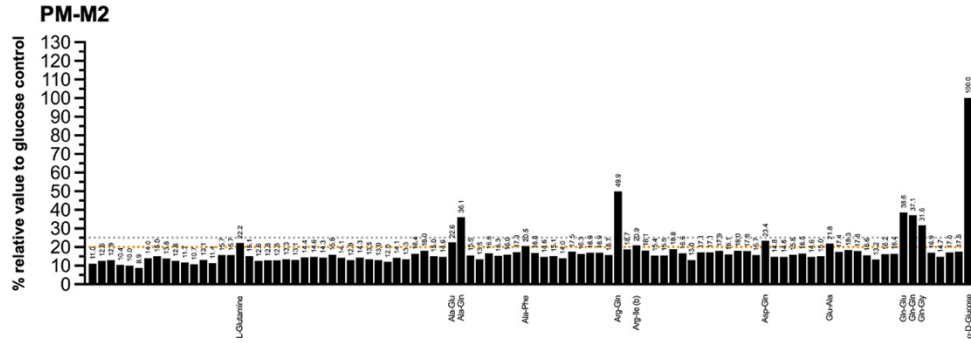
Proliferative counterpart #2



bleomycin-induced senescent cells



palbociclib-induced senescent cells

**alisertib-induced senescent cells**

doxorubicin-induced senescent cells

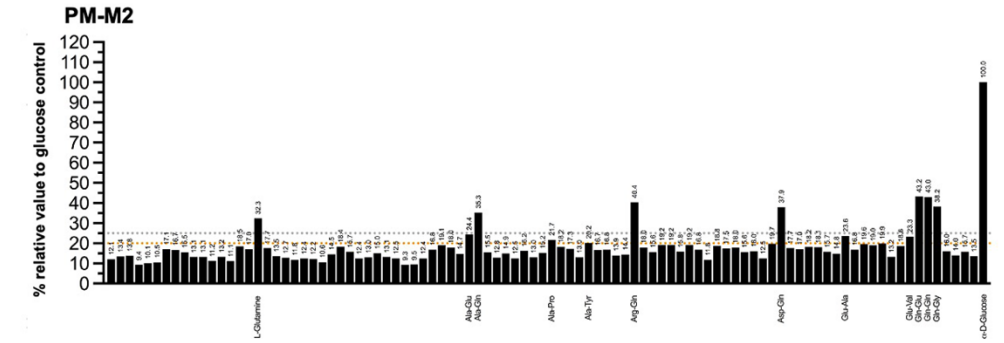


Figure S2. Metabolic fingerprints of nutrients supporting bioenergetic activity of TIS cells in the absence of glucose. Substrate utilization of proliferative/TIS cells was normalized to that of the positive controls, i.e., wells pre-loaded with glucose, in PM-M1 and PM-M2 plates. We established 20% (orange dashed line) and 25% (dark grey dashed line) cut-offs to select significant nutritional rescuers of glucose deprivation in TIS cells.