科学通报 2009 年 第 54 卷 第 2 期: 187 ~ 192
论 文
《中国科学》杂志社
SCIENCE IN CHINA PRESS

代谢网络进化过程中拓扑结构与功能之间的关联

王卓[①③*], 陈琦[①], 刘雷[②③*]

① 上海交通大学生命科学技术学院, 上海 200240;
② 中国科学院上海生命科学研究院, 系统生物学重点实验室, 生物信息中心, 上海 200031;
③ 上海生物信息技术研究中心, 上海 200235
* 联系人, E-mail: zhuowang@sjtu.edu.cn; leiliu@sibs.ac.cn

2008-10-22 收稿, 2008-12-11 接受
国家重点基础研究发展计划(批准号: 2006CB0D1203, 2006CB0D1205, 2006CB910700)和国家自然科学基金(批准号: 30800199)资助项目

Wang Z, Chen Q, Liu L. Relationship between topology and functions in metabolic network evolution.
Chinese Science Bulletin, 2009, 54(5): 776—782, doi: 10.1007/s11434-009-0072-z

摘要 代谢网络进化过程中酶的拓扑连接与它们的功能之间具有怎样的关联呢? 这种关联在亲缘关系较近的物种间是否具有一定的相似性呢? 以叶绿体和其内共生祖先蓝藻(*Synechococcus* sp. WH8102, syw)的代谢网络为对象, 以大肠杆菌、拟南芥和红藻的代谢网络作为对照, 研究酶的连接度与其功能之间的关联. 结果表明, 各个物种中不同代谢通路和性质分类(EC)的酶都具有不同的平均连接度, 但是同一代谢通路或性质分类的酶在叶绿体和蓝藻syw中显示非常相似的连接度. 另外, 叶绿体与蓝藻 syw 之间的保守模块, 如氨基酸代谢等, 具有明显更高的平均连接度. 而且, 叶绿体和蓝藻中的同工酶都比其他酶具有更高的连接度, 对应基础类代谢通路, 并存于二者之间的保守模块中. 因此, 尽管内共生过程中叶绿体代谢组发生了较大的重组, 但是网络拓扑结构与功能间的关联仍然与其祖先细菌蓝藻非常相似, 说明这种关联可能用于衡量进化过程中物种间亲缘关系远近的程度.

关键词
代谢网络
进化
拓扑
叶绿体
蓝藻

各种高通量技术和代谢通路数据库的发展使得重构、分析和比较多物种的代谢网络成为可能, 但到目前为止, 关于代谢网络的进化机制还没有清晰的阐述. 以往关于代谢网络[1]、信号转导网络[2,3]、生化网络[4,5]和调控网络[6]的模拟分析揭示一些网络性质, 包括“hub”节点、网络规模、稳健性以及最短路径等是如何形成的. 生物网络具有稳健性和进化性的一个主要原因归功于其模块化组织. 模块定义为一组连接非常紧密基因或酶的集合, 功能相对独立, 模块与模块之间的连接较为稀疏[7]. 从仅有 5 个基因的简单网络能够利用计算机模拟的手段构建出具有几百个节点上千条边的大网络[8]. 另外, 有些研究通过比较多个物种的拓扑结构对代谢网络的进化机制进行了探讨. Zhu和Qin[9]发现古细菌的代谢网络与酵母和 6 种细菌的网络具有不同的拓扑性质, 包括网络指数、度分布以及结构域图谱. Zhang等人[10]指出, 不同代谢通路的拓扑特征提供不同的系统发育信息, 他们整合多个通路重构出一个系统发育树, 比任何一个基于单独代谢通路的进化树都更接近于相应的16S rRNA进化树.

生物网络的结构特征可以定量地反映生物功能. 例如, Maslov和Sneppen[11]通过比较相互作用网络和调控网络中平均连接度的模式规律分析了网络的稳定性. 蛋白质-蛋白质相互作用网络的拓扑特征也反应出一定的进化信息. Fraser等人[12]发现, 单个蛋白质对细胞适应性的影响与其相互作用邻居的数目相关. Jeong等人[13]提出, 连接度最高的蛋白质对细胞生存是最为关键的. 但是几乎没有探测代谢网络拓扑结构与功能间关联的研究, 这对于深入理解网络进化机制相当重要. 本研究提出并解决这样的问题:

“酶之间的拓扑连接和功能有怎样的关联? 这种关联在进化距离较近的物种之间是否具有相似性?” 代谢网络是细胞内所有生化反应的集合表示, 因此拓扑结构可以反映酶的功能, 例如, 不同代谢通路中的酶是否具有不同的连接度?

叶绿体是由早期真核生物吞噬原始的自养蓝藻经过长期内共生演化而来的. 复杂的蛋白转运机制将核基因编码的酶转移到叶绿体形成叶绿体的代谢网络[14,15]. 我们在前期研究工作中已经重构了叶绿体和蓝藻的代谢网络, 并且比较了它们的全局拓扑特征和模块化结构. 结果表明, 所有不同的蓝藻呈现非常相似的网络特征, 而叶绿体的全网络连接较为稀疏并具有更显著的模块化程度[16]. 既然叶绿体代谢网络的特征与其祖先细菌相比发生了改变, 是否它们拓扑结构与功能之间的关联也会发生较大的变化呢? 本研究将分析酶的连接度及其与代谢通路、酶的分类、功能模块以及同工酶之间的关联. 基于以往的研究结果[16], 我们选择一种蓝藻作为代表与叶绿体相比较, 即*Synechococcus sp.* WH8102 (syw). 另外, 我们还选择了大肠杆菌、拟南芥和红藻作为对照, 目的是探测拓扑与功能间的关联在不同物种中的变化趋势. 本研究将从系统生物学水平更清晰地揭示叶绿体代谢网络的进化.

1 材料与方法

(ⅰ) 数据来源. 我们搜集了叶绿体中所有生化反应重构代谢网络, 详见文献[16]. 其他物种, 包括蓝藻*Synechococcus* sp. WH8102 (syw)、大肠杆菌、拟南芥和红藻的代谢通路信息, 均从KEGG数据库中获取(京都基因与基因组百科全书). 网络中的酶和化合物分别用KEGG数据库中相应的酶号(EC number)和化合物标号(Compound ID)来表示. 反应的方向基于Ma和Zeng[17]提出的原则确定.

(ⅱ) 酶网络的模块化分解. 在复杂网络中识别功能模块类似于图的分解问题, 即分割出多个紧密相连的子图, 而各子图之间较为松散地分开. 目前已经有很多关于生物网络模块化分解的研究, 其中模拟退火方法[18,19]已经成功应用于代谢网络功能模块的挖掘. 因此我们采用模拟退火方法对本研究中考察的几个物种的代谢网络进行模块识别, 但是与Guimerà和Amaral[18,19]不同的是, 我们采用酶为节点的图来表示代谢网络, 其中节点代表酶, 边代表通过化合物建立的酶之间的关联. 若酶E_1 催化一个反应生成产物A, 而A又作为酶E_2 催化的反应的底物, 则存在一条有向边从E_1 指向E_2. 可逆反应被视为两条单独的反应处理. 一个酶的连接度是该节点在整个网络中的邻居的总数.

(ⅲ) 高度紧密的子网络——core. 对于大规模网络而言, 发掘连接高度紧密的部分是非常重要的, 这部分能够反映网络的全局特征并且是比较不同网络的重要因素. 我们利用Pajek软件[20]发掘酶网络中的k-core, 即一个子网络, 其中每个节点都至少有k个邻居节点在同一个子网络中[21]. 最大的core是k值最大的子网络, 即网络中最紧密的核心部分.

(ⅳ) 同工酶的确定. 若两个或多个酶催化相同的反应, 但是由不同基因编码, 且不是同一个酶复合体的各组成部分, 则定义这样的酶为同工酶. 我们找到涉及的 5 个物种中的同工酶, 并比较它们的平均连接度与非同工酶间的差异. 大肠杆菌、拟南芥和红藻中的同工酶数目较多, 而叶绿体和蓝藻中的同工酶数目较少且相似, 分别为 12 和 18.

2 结果

2.1 酶网络的全局拓扑特征

叶绿体、蓝藻 syw、大肠杆菌、拟南芥和红藻的酶网络的构成和拓扑特征如表 1 所示. 显然叶绿体网络的平均路径较长, 直径较大, 所以连接较为稀疏. 叶绿体与蓝藻 syw 中所有酶的平均连接度分别为 14.77 和 17.61, 其中 210 个酶是二者共有的, 这些共有的酶在叶绿体中的平均连接度是 17, 在蓝藻 syw 中是 20. 仅在叶绿体中存在而蓝藻 syw 中没有的酶平均连接度为 12, 而仅存在于蓝藻 syw 中的酶平均连接度为 14.

表 1 酶网络的构成和拓扑特征

物种	酶的总数	平均连接度	平均路径长度	网络直径
叶绿体	376	14.77	4.56888	16
蓝藻 syw	371	17.61	3.81601	12
大肠杆菌	587	24.52	3.70899	11
红藻	359	18.19	3.66545	14
拟南芥	457	22.70	3.74563	12

我们用 Pajek 比较两个网络中高度紧密的 core, 如图 1 所示, 叶绿体和蓝藻 syw 网络中最紧密的 core

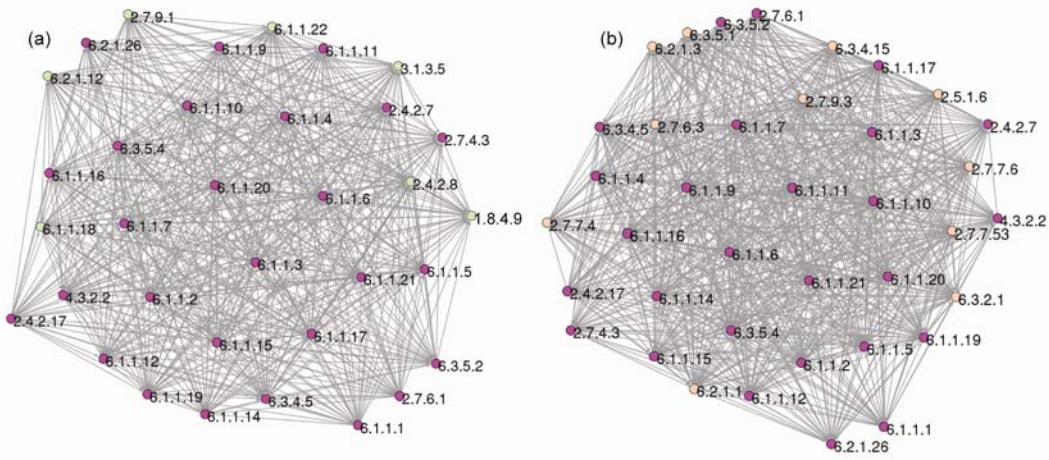


图 1　叶绿体(a)与蓝藻 syw 酶(b)网络中最紧密的 core

叶绿体最紧密的 28-core 中有 34 个酶，蓝藻 syw 最紧密的 31-core 中有 38 个酶．紫红色表示的 27 个酶是两个 core 中相同的酶，浅绿色和浅桔色节点分别代表叶绿体和蓝藻 syw 中特异的酶

分别包含 34 和 38 个酶，其中 27 个酶是两个 core 共有的．在叶绿体最紧密的 core 中，每个酶都至少有 28 个邻居节点在这个 core 中；在蓝藻 syw 最紧密的 core 中，每个酶都至少有 31 个酶与之相连．这两个最大的 core 中酶的平均连接度分别为 42.03 和 47.87，比网络中其他部分的连接紧密得多．在两个 core 共有的 27 个酶中，22 个与氨基酸代谢相关，其余的涉及核苷酸代谢和碳水化合物代谢．这说明叶绿体和蓝藻间的共有部分非常保守且高度连接．另外，二者共有的酶中有 81.48%是合成酶．

2.2　叶绿体和蓝藻 **syw** 中不同代谢通路的酶的连接度相似

按照KEGG数据库，生物化学反应通路主要分为 9 大类：碳水化合物代谢、能量代谢、脂代谢、核苷酸代谢、氨基酸代谢、多糖合成与代谢、辅助因子与维生素代谢、次级代谢物的生物合成以及异源物质的生物降解．对本研究中的每个物种，我们先确定每个酶属于哪一类代谢通路，然后计算各类通路中所有酶的平均连接度．如表 2 所示，在各物种中，氨基酸代谢、核苷酸代谢和能量代谢的平均连接度都明显高于其他通路．而脂代谢和多糖代谢中酶的平均连接度较低．值得一提的是，叶绿体中不存在多糖合成与代谢以及异源物质的生物降解[16]，其余代谢过程的酶的平均连接度都与蓝藻非常接近，而与其他物种差异较大．

2.3　叶绿体与蓝藻中不同性质分类的酶的连接度相似

我们考察了代谢网络中酶的性质分类与连接度之间的关联．如表 3 所示，所有物种中都是合成酶的平均连接度最高，其次是转移酶和裂解酶，连接度较低的是水解酶和异构酶．我们同样发现各类不同性质的酶的平均连接度在叶绿体与蓝藻 syw 中非常相似，而与其他物种相差较远．

表 2　不同代谢通路中酶的平均连接度

KEGG 的代谢通路分类	蓝藻 syw	叶绿体	大肠杆菌	拟南芥	红藻
碳水化合物代谢	14.19	13.45	20.1	18.99	17.67
能量代谢	21.37	20.46	32.6	26.86	15.35
脂代谢	12.23	7.54	21.38	19.29	14.07
核苷酸代谢	19.86	17.9	27.77	25.36	20.91
氨基酸代谢	23.41	21.93	33.6	30.54	28.06
多糖合成与代谢	5.69		17.16	13.78	11.54
辅助因子与维生素代谢	18.49	8.18	23.99	20.23	13.81
次级代谢物的生物合成	10.17	9.52	22.36	32.71	15.59
异源物质的生物降解	11		26.5	27.79	18.13

表 3 不同性质分类(EC)的酶的平均连接度及其排序(括号中)

酶的性质分类 EC	蓝藻 syw	叶绿体	大肠杆菌	拟南芥	红藻
氧化还原酶	11.87 (4)	15.16 (4)	19.76 (4)	25.77 (3)	13.15 (4)
转移酶	18.48 (3)	15.44 (3)	25.64 (3)	21.63 (4)	18.89 (2)
水解酶	7.98 (5)	7.11 (5)	15.51 (5)	11.56 (5)	9.46 (5)
裂解酶	19.13 (2)	17.67 (2)	27.72 (2)	26.62 (2)	16.26 (3)
异构酶	5.9 (6)	3.42 (6)	6.78 (6)	4.08 (6)	4.13 (6)
合成酶	34.29 (1)	35.92 (1)	51.66 (1)	40.87 (1)	37.76 (1)

2.4 叶绿体与蓝藻中功能模块按平均连接度的排序相似

我们利用模拟退火模块化算法将叶绿体和蓝藻syw的酶网络分别划分为 11 和 7 个模块，与其余节点没有任何连接的孤立节点排除在外. 我们发现，两个物种有 5 个模块由非常相似的酶构成，称之为保守模块[16]，如图 2 所示. 其中 3 个模块主要对应氨基酸代谢，另外两个分别对应核苷酸代谢和碳水化合物代谢. 这 5 对保守模块分别涵盖了叶绿体和蓝藻syw中69.68%和 80.32%的酶. 而且在二者共有的 210 个酶中有接近 60%都存在于这些保守模块中.

我们将两个网络中的模块按照酶的平均连接度从高到低排序，如图 3 所示. 很显然，叶绿体和蓝藻中酶平均连接度最高的 3 个模块恰巧是它们之间互为最匹配的保守模块，并且都对应于氨基酸代谢. 另外，叶绿体中的模块 8 与蓝藻中的模块 7，叶绿体中的模块 1 与蓝藻中的模块 6 也是互为最匹配的模块，具有较高的连接度，并且排序位置相同. 相比之下，用不同颜色表示的叶绿体和蓝藻的特异模块连接度较低(图 3).

另外，我们将叶绿体和蓝藻 syw 中所有的酶按连接度排序，发现高度连接的酶(hub)都分布在平均连接度高的保守模块中. 叶绿体的 376 个酶中有 84 个酶的连接度大于 20，全部存在于 3 个最紧密的保守模块 7, 2 和 10 中，主要对应于氨基酸代谢. 类似地，蓝藻的 371 个酶中有 90 个酶的连接度都大于 30，并且全部分布于与叶绿体最匹配的 3 个模块 2, 3 和 4 中.

2.5 同工酶具有较高的连接度并存在于保守模块中

网络中的hub节点(高度连接的节点)对于网络的完整性和稳健性至关重要，如果部分hub节点被敲除或破坏，网络很有可能成为零散的碎片甚至瘫痪[22]. 既然这些酶对网络稳健性如此重要，我们猜想这些高连接度的酶在基因组中很可能有不只一个备份，也就是说有两个或多个同工酶来代表这些高度连接的节点. 我们对这里涉及的每个物种的网络分别计算了同工酶与非同工酶的平均连接度，如表 4 所示，t 检验的结果表明每个物种中同工酶的平均连接度都显著高于非同工酶的连接度.

叶绿体中同工酶与非同工酶的平均连接度分别为 31.67 和 14.21(t 检验，P = 0.0002). 蓝藻 syw 中同

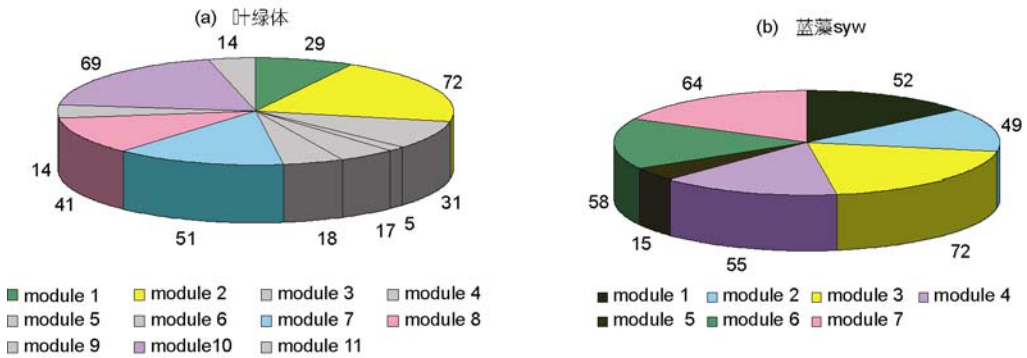


图 2 叶绿体与蓝藻 syw 代谢网络中功能模块的构成

饼图中的每一个扇形部分都代表一个功能模块，数字表示该模块内酶的数目. 用相同颜色标识的 5 对模块是叶绿体与蓝藻 syw 之间的保守模块，其中浅蓝色、黄色和浅紫色的模块对应氨基酸代谢，粉红色和绿色模块分别对应碳水化合物代谢和核苷酸代谢. 灰色和黑色分别代表叶绿体和蓝藻 syw 各自特异的模块

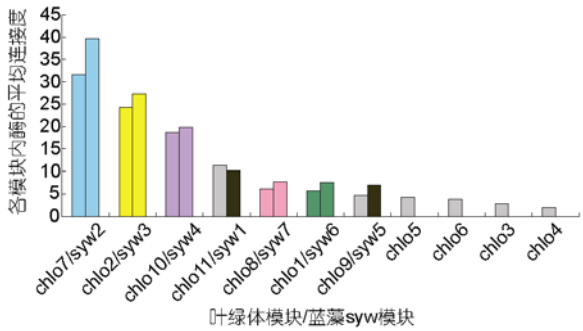


图 3　叶绿体与蓝藻 syw 中的模块按平均连接度从高到低的排布

用相同颜色表示的 5 对模块是叶绿体与蓝藻 syw 之间的保守模块, 与图 2 一致

工酶与非同工酶的平均连接度分别为 26.78 和 17.14(t 检验, P = 0.02). 而且所有同工酶都存在于叶绿体与蓝藻 syw 之间的保守模块中(叶绿体中的模块 1, 2, 7, 10 和 syw 中的模块 6, 3, 2, 4). 另外, 叶绿体中 75%的同工酶对应碳水化合物代谢、核苷酸代谢和氨基酸代谢. 类似地, 蓝藻 syw 中 77.78%的同工酶属于碳水化合物代谢和氨基酸代谢.

3　讨论

我们在几个代表性物种的代谢网络中揭示了网络拓扑结构与功能之间的关联, 并且这种关联在叶绿体与蓝藻之间非常相似.

首先, 不同功能的代谢通路中的酶具有不同的平均连接度. 基础类代谢通路, 如氨基酸代谢、核苷酸代谢和能量代谢涉及的酶在这 5 个物种中都具有较高的平均连接度. 这些酶被认为是比较古老的, 即进化过程中出现得比较早, 早于脂类代谢等其他通路[23,24], 可见观察到的连接度与酶进化时间之间的关联符合偏好性依附的进化机制. 这种进化机制认为, 进化过程中越早出现的酶应该比出现晚的酶具有更高的连接度[25,26]. 另外, 除了叶绿体中不存在多糖合成与代谢以及异源物质的生物降解这两类通路外, 其余所有代谢通路中酶的平均连接度都与蓝藻 syw非常相似. 为进一步验证酶的连接与功能分类之间的关联, 我们将与其他功能注释体系, 如COG和TIGR进行对照研究. 最近, Karimpour-Fard等人[27]根据KEGG, COG和TIGR三种注释源对蛋白质网络中的蛋白质进行功能分类, 得到了一致的结果.

其次, 不同性质分类的酶的连接紧密程度也不同. 在本研究涉及的所有网络中合成酶都具有最高的连接度. 实际上, 叶绿体与蓝藻syw的两个最紧密的core中共有的绝大部分酶(81.48%)都是合成酶(图 1), 这些酶非常保守重要. 例如, aminoacyl-tRNA合成酶被认为是最早进化的蛋白质之一[28]. 逻辑上讲, 用于合成氨基酸的合成酶也应该是进化较早的, 这样才能为aminoacyl-tRNA合成酶提供氨基酸. 除此之外, 叶绿体与蓝藻syw每个性质分类的酶都具有非常相似的平均连接度.

第三, 叶绿体和蓝藻syw网络中的功能模块按照平均连接度从高到低呈现相同的排布. 这些模块是根据拓扑连接发掘得到的, 每个模块内部的连接尽可能紧密, 而模块之间的连接尽可能稀疏. 已有研究证明, 这些模块与代谢通路之间具有较好的对应[18,19], 所以网络中的模块是反映拓扑与功能之间关联的最好代表. 叶绿体与蓝藻共有的酶比各自特异的酶具有更高的连接度, 而且二者间保守的模块连接非常紧密, 特别是对应氨基酸代谢的 3 对保守模块都高度紧密地连接并且包含大多数hub酶. 另外, 分别与碳水化合物代谢和核苷酸代谢对应的两对保守模块也具有较为紧密的连接. 既然一个模块内的大多数酶属于相同的代谢通路, 就可以根据同一拓扑模块内其他节点的功能来有效预测未知蛋白质或酶的功能.

另一个重要发现是在考察的这些物种中, 同工酶都具有显著高的平均连接度, 表明同工酶对于网络的完整性和稳健性至关重要. 而且, 叶绿体和蓝藻 syw 的同工酶都位于二者之间的保守模块中, 并主要对应于氨基酸代谢等基础类代谢过程. 与这一结果一致, 全系统的代谢流分析也表明, 具有高连接度和高代谢流的酶在进化过程中更有可能保留多个备

表 4　同工酶与非同工酶的平均连接度

参数	蓝藻 syw	叶绿体	大肠杆菌	拟南芥	红藻
同工酶的数目	18	12	48	44	36
同工酶的平均连接度	26.78	31.67	42.02	32.95	24.83
非同工酶的数目	353	364	539	413	323
非同工酶的平均连接度	17.14	14.21	22.96	21.61	17.45
t 检验 P 值	0.02	0.0002	3.48	0.0023	0.0187

份[29]，从而更可能进化为同工酶.

在代谢网络的研究中，流平衡分析(flux balance analysis)已经成为一种有效的方法来提高我们对各个反应重要性的定量预测，并产生可由实验证实的假说[30,31]. 一个代谢反应的流代表单位时间内将反应物转化为产物的量[32]. 相同的环境条件下，不同的反应可能具有不同的代谢流，而且敲除不同的酶或反应对网络总体的流分布也将产生不同的变化. 因此，考察酶的拓扑位置对代谢流的影响将有助于我们进一步清晰地阐明网络拓扑结构与功能之间的关联.

总之，尽管内共生过程中叶绿体代谢组发生了较大的变化和重组，其网络拓扑结构与功能间的关联仍然与其祖先细菌蓝藻非常相似，表明这种关联可能作为衡量进化中亲缘关系远近的一个因素.

参考文献

1 Pfeiffer T, Soyer O S, Bonhoeffer S. The evolution of connectivity in metabolic networks. PLoS Biol, 2005, 3: e228. doi: 10.1371/journal.pbio.0030228
2 Soyer O S, Bonhoeffer S. Evolution of complexity in signaling pathways. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103: 16337—16342[doi]
3 Soyer O S, Pfeiffer T, Bonhoeffer S. Simulating the evolution of signal transduction pathways. J Theor Biol, 2006, 241: 223—232[doi]
4 Francois P, Hakim V. Design of genetic networks with specified functions by evolution in silico. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101: 580—585[doi]
5 Paladugu S R, Chickarmane V, Deckard A, et al. In silico evolution of functional modules in biochemical networks. IEE Proc Syst Biol, 2006, 153: 223—235
6 Ciliberti S, Martin O C, Wagner A. Robustness can evolve gradually in complex regulatory gene networks with varying topology. PLoS Comput Biol, 2007, 3: e15. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030015
7 Hartwell L H, Hopfield J J, Leibler S, et al. From molecular to modular cell biology. Nature, 1999, 402: C47—C52
8 Hintze A, Adami C. Evolution of complex modular biological networks. PLoS Comput Biol, 2008, 4(2): e23[doi]
9 Zhu D, Qin Z S. Structural comparison of metabolic networks in selected single cell organisms. BMC Bioinformatics, 2005, 6(1): 8
10 Zhang Y, Li S J, Skogerbø G, et al. Phylophenetic properties of metabolic pathway topologies as revealed by global analysis. BMC Bioinformatics, 2006, 7: 252[doi]
11 Maslov S, Sneppen K. Specificity and stability in topology of protein networks. Science, 2002, 296(5569): 910—913[doi]
12 Fraser H B, Hirsh A E, Steinmetz L M, et al. Evolutionary rate in the protein interaction network. Science, 2002, 296(5568): 750—752[doi]
13 Jeong H, Mason S P, Barabasi A L, et al. Lethality and centrality in protein networks. Nature, 2001, 411(6833): 41—42[doi]
14 Martin W, Rujan T, Richly E, et al. Evolutionary analysis of *Arabidopsis*, cyanobacterial, and chloroplast genomes reveals plastid phylogeny and thousands of cyanobacterial genes in the nucleus. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99: 12246—12251[doi]
15 Weber A P M, Linka M, Bhattacharya D. Single, ancient origin of a plastid metabolite translocator family in plantae from an endomembrane-derived ancestor. Eukaryotic Cell, 2006, 5: 609—612[doi]
16 Wang Z, Zhu X G, Chen Y Z, et al. Exploring photosynthesis evolution by comparative analysis of metabolic networks between chloroplasts and photosynthetic bacteria. BMC Genomics, 2006, 7: 100[doi]
17 Ma H W, Zeng A P. Reconstruction of metabolic networks from genome data and analysis of their global structure for various organisms. Bioinformatics, 2003, 19: 270—277[doi]
18 Guimerà R, Amaral L A N. Functional cartography of complex metabolic networks. Nature, 2005, 433: 895—900[doi]
19 Guimerà R, Amaral L A N. Cartography of complex networks: Modules and universal roles. J Stat Mech Theor Exp, 2005, P02001: 1—13
20 Batagelj V, Mrvar A. Pajek-program for large network analysis. Connections, 1998, 21: 47—57
21 Wagner A, Fell D A. The small world inside large metabolic networks. Proc R Soc Lond B, 2001, 268: 1803—1810[doi]
22 Albert R, Jeong H, Barabasi A L. Error and attack tolerance of complex networks. Nature, 2000, 406: 378—382[doi]
23 Kunin V, Pereira-Leal J B, Ouzounis C A. Functional evolution of the yeast protein interaction network. Mol Biol Evol, 2004, 21: 1171—1176[doi]
24 Prachumwat A, Li W H. Protein function, connectivity, and duplicability in yeast. Mol Biol Evol, 2006, 23: 30—39[doi]
25 Barabasi A L, Albert R. Emergence of scaling in random networks. Science, 1999, 286: 509—512[doi]
26 Light S, Kraulis P, Elofsson A. Preferential attachment in the evolution of metabolic networks. BMC Genomics, 2005, 6: 159[doi]
27 Karimpour-Fard A, Leach S M, Hunter L E, et al. The topology of the bacterial co-conserved protein network and its implications for predicting protein function. BMC Genomics, 2008, 9: 313[doi]
28 Woese C R, Olsen G J, Ibba M, et al. Aminoacyl-tRNA synthetases, the genetic code, and the evolutionary process. Microbiol Mol Biol Rev, 2000, 64: 202—236
29 Vitkup D, Kharchenko P, Wagner A. Influence of metabolic network structure and function on enzyme evolution. Gen Biol, 2006, 7: R39[doi]
30 Edwards J S, Ibarra R U, Palsson B O. In silico predictions of *Escherichia coli* metabolic capabilities are consistent with experimental data. Nat Biotechnol, 2001, 19: 125—130[doi]
31 Ibarra R U, Edwards J S, Palsson B O. *Escherichia coli* K-12 undergoes adaptive evolution to achieve in silico predicted optimal growth. Nature, 2002, 420: 186—189[doi]
32 Kauffman K J, Prak[doi]