

专题介绍

光对植物生物钟的调节^①

房迈莼 王小菁^② 李洪清

(华南师范大学生命科学学院, 广东省植物发育生物工程重点实验室 广州 510631)

摘要 植物中的许多生理和生化反应都表现出一种内源的近似于24小时的昼夜节律现象, 这些昼夜节律现象受生物钟的调节。高等植物的生物钟系统由输入途径、中央振荡器、输出途径以及一个阀门效应器组成。光信号通过光敏色素和隐花色素进入生物钟, 使中央振荡器产生振荡, 改变生物钟的输出信号, 引起各种生理反应。本文综述了光信号对高等植物生物钟的调节作用和转导途径。

关键词 生物钟, 中央振荡器, 光敏色素, 隐花色素

Regulation of Light on Plant Biological Clock

FANG Mai-Chun WANG Xiao-Jing^② LI Hong-Qing

(Guangdong Key Laboratory of Biotechnology for Plant Development, College of Life Sciences, South China Normal University, Guangzhou 510631)

Abstract Many physiological and biochemical processes in plants exhibit endogenous rhythms with a period of approximately 24 h. These rhythms are regulated by the biological clock, which includes an input pathway, a central oscillator, an output pathway and a gateway. The light signal incorporated into the biological clock through phytochrome and cryptochrome has multiple influences on the central oscillator, inducing many clock-regulated processes through output signals. This paper reviews the signal transduction pathways regulated by light in the biological clock.

Key words Biological clock, Central oscillator, Phytochrome, Cryptochrome

1729年法国天文学家Mairan注意到植物的“睡眠运动”, 通过简单的实验, 认为这种运动是受植物内生控制的(de Mairan, 1729; Sweeney, 1987)。1875年到1915年之间, Pfeffer发表了菜豆叶片运动的论文, 菜豆叶片在白天呈水平方向, 夜间下垂。这种睡眠运动也叫做感夜性(Bunning, 1977)。在

此期间, 动物学家也观察并报道了动物的节律运动。这种内生节奏的周期不是准确的24小时, 而是在22~28小时之间, 因此称为近似昼夜节律(circadian rhythms), 也称为昼夜节律时间钟(circadian clock)或生物钟(biological clock), 也有人称为生理钟(physical clock)。

①国家自然科学基金(30170558)和广东省自然科学基金(003062)资助项目。

②通讯作者。Author for correspondence. E-mail: wangxj@scnu.edu.cn

收稿日期: 2003-10-08 接受日期: 2004-02-16 责任编辑: 孙冬花

昼夜节律现象在生物界中广泛存在。随着现代分子生物学研究的深入,生物钟的分子组分逐步得到鉴定,其作用的分子机制是研究的焦点问题。本文综述植物生物钟的组成和光在生物钟运行和调控中的作用。

1 高等植物生物钟的组成

近年来的研究表明,生物钟的组分在许多生物有机体中是相似的(Dunlap, 1999; Edery, 1999; Cermakian and Sassone-Corsi, 2000; Allada *et al.*, 2001; Loros and Dunlap, 2001)。真菌、果蝇和哺乳动物中都存在着一个转录和翻译的正、负调控的反馈环(interacting positive and negative transcription and translation feedback loop)(Shearman *et al.*, 2000; Froehlich *et al.*, 2003)。在这个反馈环中,正调节因子激活负调节因子的转录表达,负调节因子又反馈抑制这些正调节因子的转录表达。这种转录/基于转录的反馈环调节最终将产生自身维持的近似24小时的节律振荡。这些振荡又进一步受到相互锁定的正反馈环(interlocking positive feedback loops)的调节(Glossup *et al.*, 1999; Lee *et al.*, 2000; Shearman *et al.*, 2000);同时,生物钟还存在多层调节(multiple layers of regulation)机制(Cermakian *et al.*, 2000; Harmer *et al.*, 2001; Loros and Dunlap, 2001)。昆虫和哺乳动物的生物钟存在着较高的保守性,而植物的生物钟系统具有其特殊性。

如图1所示,生物钟在高等植物体内由3个功能组分所构成(Choi *et al.*, 1999),即一个根据环境信号来控制振荡器的输入途径(input pathway);一个中央振荡器(central oscillator),它控制并产生近似24小时的昼夜节律振荡;一个产生与昼夜节律一致的振荡器输出途径(output pathway)。这3个组分并不是截然分开的,它们总是相互联系、相互影响,并在各组分之间存在着重叠。中央振

荡器主要由3个蛋白构成,它们是CCA1(circadian clock associated 1)、LHY(late elongated hypocotyl)和TOC1(timing of cabl expression)。CCA1和LHY是含有1个Myb结构域的转录因子(Wang and Tobin, 1998),Strayer等(2000)指出TOC1也可能是一个转录因子。这3个蛋白之间形成了一个负反馈环,TOC1激活CCA1和LHY的转录表达,而CCA1和LHY反馈抑制TOC1的转录表达。

生物钟系统还包括有一个阀门效应器(gating),这个阀门效应器主要由ELF3(early flowering 3)组成。ELF3编码富含谷氨酸残基的核蛋白,它位于光信号转导途径的下游。这种阀门效应,缓冲了光信号的输入,抑制了phyB介导的节律基因的表达,使生物钟的振荡器处于一种不稳定的状态,不断地产生振荡信号。研究表明,光能促进CAB基因的表达,但是当阀门效应器关闭时,即使在有光的情况下,CAB的表达量也很少(Millar and Kay, 1996)。

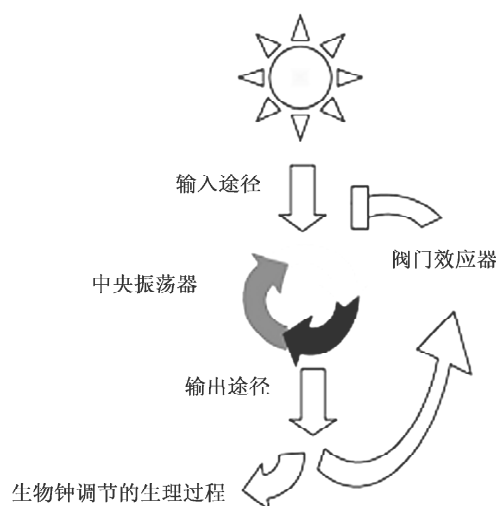


图1 植物生物钟功能组分模式图

Fig.1 A model of biological clock in plant (Devlin, 2002)

2 光的调节作用

2.1 参与光信号输入的光受体

早在18世纪20年代,德国科学家Stoppel发现菜豆叶运动的节律近似24小时,她认为,有一个未知的X因子,导致叶运动同步化。继后,两个年轻的德国植物学家Bunning和Stern发现,X因子就是红光。尽管早就知道红光可能参与了生物钟的调节,但对光调节机理的研究是在近年来才取得了较大的进展。Somers等(1998)用红光照射拟南芥植株,发现无论是减弱光输入量或者是降低激活型光敏色素Pfr的量,都会使生物钟变慢,这暗示了光敏色素有可能是红光信号进入生物钟的媒介。为了确定各种光敏色素在生物钟中所起的作用,他们对PHYA和PHYB的非等位基因突变体进行研究,发现phyB主要在较强的红光下充当生物钟光信号的光受体,而phyA只是在低强度的红光和蓝光下充当光受体(图2)。Devlin和Kay(2000)还发现,phyD、phyE和phyB起互补的作用,而phyC则不起作用。在红光的强度增强时,phyA、phyB和phyD 3突变体和phyA、phyB和phyE 3突变体都表现出明显的周期缩短的现象。Salomé等(2002)第一次筛选出拟南芥的PHYB等位基因突变体*oop1*,发现*oop1*突变体在经过连续的12小时白天和

12小时黑夜的光周期处理7天后,叶子的运动和CO₂同化作用的吸收峰的最高峰分别提前了3.6小时和3.4小时,但是生物钟的周期长度并没有改变。通过研究表明,phyB介导的光信号不仅影响生物钟的光输入途径,并且直接影响生物钟振荡器下游输出途径的组分。

隐花色素(cry1和cry2)属于蓝光/近紫外光受体。Miyamoto和Sancar(1998)指出隐花色素也是生物钟光信号输入的受体。在低强度蓝光下,cry1作为phyA下游的一个信号转导组分;在中等强度蓝光下,phyA失去作用,cry1和cry2充当光受体,介导了生物钟的光输入过程;在高强度蓝光下,cry2失去作用,只剩下cry1充当生物钟光信号的受体(Devlin, 2002)(图2)。

2.2 光输入途径

在红光下,PHYB(phytochrome B)与PIF3(phytochrome interacting factor 3)相互作用,使光信号通路变短(Martinez-Garcia *et al.*, 2000)。PIF3是一个含有PAS结构域的螺旋-环-螺旋蛋白(bHLH-PAS蛋白),它可与PHYA和PHYB的C末端域结合。光敏色素是一种蛋白激酶,它们通过多种信号途径调节基因的表达和光的形态建成。已知PHYB的底物之一是PKS1,它调节光敏色素从细胞质进入细胞核内(Fankhauser *et al.*, 1999)。光

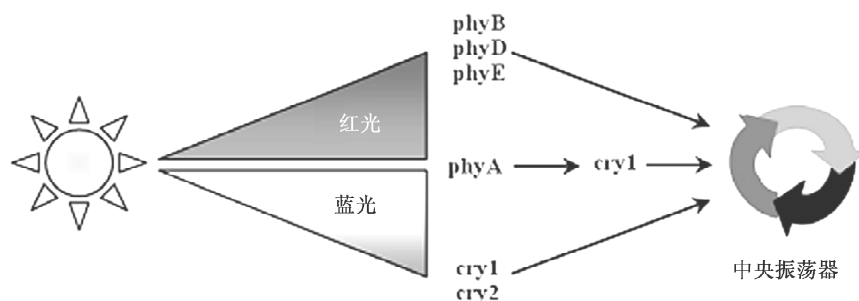


图2 光受体接收不同波长的光信号传入生物钟

Fig.2 Light input to the biological clock (Devlin, 2002)

敏色素的早期信号转导发生在细胞核中(Kircher *et al.*, 1999), 光敏色素分子 PHYB 转变成 Pfr 生理活化型后, 从细胞质转移到细胞核内, 在那里与 PIF3 相结合, 从而使 *CCA1* 和 *LHY* 的表达增加(Ni *et al.*, 1999)。通过改变 *CCA1* 和 *LHY* 的表达水平, 重新设定生物钟(图 3)。PHYB 和 PIF3 结合还会促使 COP1(constitutively photomorphogenic 1)从核内排出, COP1 可以通过 COP 蛋白酶体使某些靶转录因子降解(Osterlund *et al.*, 2000)。研究表明, PIF3 也会和 PHYA 结合, 诱导 *CCA1* 的表达(Tepperman *et al.*, 2001)。PIF3 与光敏色素的结合只是生物钟的复杂的光输入信号网中的一部分, 现已发现的位于光受体下游的生物钟的调节因子主要有: GI(gigantea)、ZTL(zeitlupe 1)、FKF1(flavin-binding kelch repeat box 1)和 DET1(deetiolated 1)等, 这些调节因子在不同的途径中介导了光信号的输入过程。

GI 是从红光抑制下胚轴伸长的突变体中分离得到的, 定位于质膜上, 推测 GI 是 phyB 介导的光信号转导途径的转录因子(Huq *et al.*, 2000)。GI 基因缺失和 PHYB 基因缺失的突变体产生的表型一样, 研究表明, GI 在生物钟光输入途径中对 PHYB 起正调节作用(Huq *et al.*, 2000)。GI 基因的表达受昼夜节律的调节, 在黎明时转录水平最低, 上午 8:00~10:00 达到高峰。*cca1* 突变体和 *lhy* 突变体中, GI 基因表达的节律性被破坏(Fowler *et al.*, 1999)。*gi* 突变体改变了叶片的运动和基因表达的节律(Park *et al.*, 1999)。*gi* 突变体中, *CCA1* 和 *LHY* 基因的表达水平降低(Fowler *et al.*, 1999)。在 *gi* 的非等位基因突变体中, 叶片的运动周期变短, 基因表达的周期变长。*gi* 的等位基因突变体中, 基因表达的周期变短, 并且这一变化在连续的光照条件下比在黑暗条件下要剧烈得多。

ZTL 和 FKF1 都含有一个 PAS 结构域和一

个 F 框, F 框基因编码的泛素蛋白与特定的蛋白相结合, 使这些蛋白泛素化并降解。拟南芥的 *ztl* 突变体在连续光下, *CAB* 基因表达的周期变长, 其他的生物钟调节因子的表达周期也相应变长, 并且使开花延迟(Somers *et al.*, 2000)。酵母双杂交和体外结合实验表明 ZTL 分别与 PHYB 和 CRY1(cryptochrome 1)结合, 暗示了 ZTL 也有可能参与生物钟的光信号输入(Jarillo *et al.*, 2001)。CK2(casein kinase 2)在拟南芥的生物钟的蛋白磷酸化过程中起重要的作用, CK2 的一个调节亚基 CKB3 与 *CCA1* 相结合, 使 *CCA1* 磷酸化, 活性增强(Sugano *et al.*, 1998)。超表达 CK2 时, 生物钟的周期缩短(Sugano *et al.*, 1999), 但是超表达 *CCA1* 时生物钟的周期变长, 这一现象说明 ZTL 可能使磷酸化的 *CCA1* 和 *LHY* 等蛋白泛素化并降解(图 3)。

2.3 输入途径与中央振荡器产生的新输出途径的共同作用

Strayer 等(2000)指出 *TOC1* 可能编码了生物钟振荡器的一个反应调节因子。增加 *TOC1* 的表达会使生物钟的节奏变慢, 超表达 *TOC1* 就会使生物钟的节奏发生紊乱。Más 等(2003)又证实了 *TOC1* 具有双重作用, 它既是生物钟中央振荡器的组分, 又参与光信号的输入过程。PIF3 会与 *TOC1* 直接结合, 这一现象表明 *TOC1* 可能通过光敏色素将红光信号传递到生物钟(Makino *et al.*, 2002)。Wang 和 Tobin(1998)也证实了 *CCA1* 和 *LHY* 是生物钟振荡器的两个重要的组分。组成型表达 *CCA1* 将会使拟南芥丧失昼夜节律性(Green *et al.*, 2002); 超表达 *LHY* 也会破坏生物钟的节奏(Schaffer *et al.*, 1998)。*TOC1*、*CCA1* 和 *LHY* 的含量有一个近似于 24 小时的节律性振荡, *TOC1* 在夜间出现高峰, 而 *CCA1* 和 *LHY* 则在日间出现高峰。PHYB 和 PIF3 的复合体结合到 *CCA1* 和 *LHY* 的转录启动子的 G 区上, 使 *CCA1* 和 *LHY* 开始转录。*CCA1* 和 *LHY* 结

它们之间,形成了一个转录的负反馈环。正是有这个负反馈环的存在,使生物钟始终处于一种不稳定的状态,使时间节奏不断地被重新设置。研究发现,在没有 TOC1 和 PIF3 蛋白的情况下,红光诱导 *CCA1* 和 *LHY* 表达量减少。这一结果表明,PIF3 结合到 *CCA1* 和 *LHY* 的启动子上的过程受 TOC1 的调节 (Martínez-García *et al.*, 2000)。

CCA1 和 *LHY* 通过结合在“日间基因”启动子的“日间元件”区域来调节这些基因的表达,通过结合在“夜间基因”启动子的“夜间元件”区域对这些基因的表达进行负调控 (Devlin, 2002)。通过生物钟的调节,基因的表达呈现出昼夜节律现象。像 *CAB* 基因这类“日间基因”,它的转录从凌晨就开始积累,直到早上达到最高峰,然后转录水平逐渐下降 (Millar and Kay, 1991)。生物钟的输出信号还对下胚轴的长度、花期、气孔大小和叶的运动等方面有不同程度的影响。有人认为,生物钟对下胚轴的调节作用主要由阀门效应器对光信号所产生的抑制作用形成的。当阀门效应器关闭时,即使在有光的情况下,生物钟抑制光信号的传入,使下胚

轴伸长;阀门效应器打开时,光信号传入生物钟,抑制下胚轴伸长 (Schultz and Kay, 2003)。*CO* (*CONSTANS*) 是控制开花的关键基因,它的表达也受生物钟的调节 (Suarez-Lopez *et al.*, 2001)。长日照条件下,光促使 *CO* 表达,*CO* 又促使 *FT* (*FLOWERING LOCUS T*) 表达,促进开花;短日照条件下,*CO* 只有在没有光时才表达,因此不会促进开花 (图 4)。

CCA1 和 *LHY* 是否对 *ELF3* 基因的表达有促进作用,这一问题仍有待研究。Karen 等 (2001) 发现,超表达 *LHY* 基因并没有影响 *ELF3* 转录的节律性,证明了 *ELF3* 只是在光信号的输入途径中起作用,而并不会影响到中央振荡器的结构组分。

3 展望

生物钟使高等植物维持近似于24小时的昼夜节律,它主要通过光受体接收光信号,通过一系列的信号转导途径,在中央振荡器中不断地产生振荡,最后通过输出途径控制基因的节律性表达、花瓣的开放、气孔运动、光合能力、分生组织活力、根的生长、

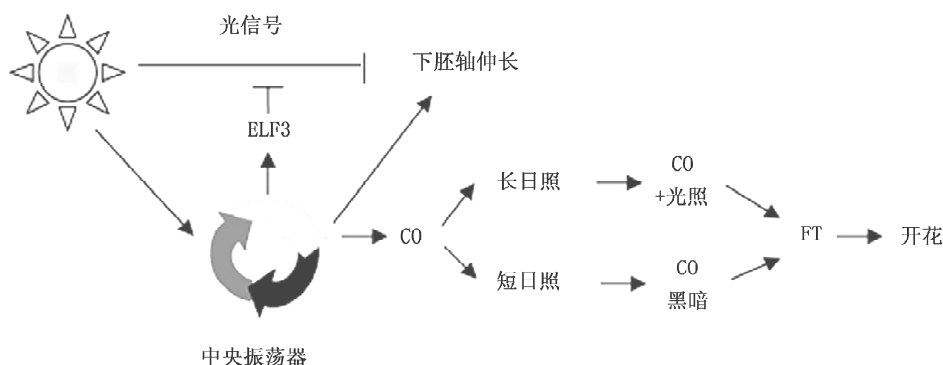


图 4 生物钟调节下胚轴伸长和开花

—| 表示抑制

Fig.4 Schematic representation of circadian clock regulation of hypocotyls elongation and flowering time in plants (Schultz and Kay, 2003)

—| Means inhibit

离子吸收、叶片二氧化碳的交换和 PEP 羧化酶的活性等等。现在已发现了位于光受体下游的许多生物钟的调节因子参与光信号在生物钟的转导途径, 进一步研究这些因子与光

受体之间的相互作用以及它们在生物钟的地位和作用, 对于更好地了解生物钟光信号转导途径具有重要的意义。

参 考 文 献

- Allada R, Emery P, Takahashi JS, Rosbash M (2001) Stopping time: the genetics of fly and mouse circadian clocks. *Annual Review of Neuroscience*, **24**: 1091-1119
- Bunning E (1977) Fifty years of research in the wake of Wilhelm Pfeffer. *Annual Review of Plant Physiology*, **28**: 1-22
- Cermakian N, Sassone-Corsi P (2000) Multilevel regulation of the circadian clock. *Nature Reviews: Molecular Cell Biology*, **1**: 59-67
- Choi G, Yi H, Lee J, Kwon YK, Soh MS, Shin B, Luka Z, Hahn TR, Song PS (1999) Phytochrome signaling is mediated through nucleoside diphosphate kinase 2. *Nature*, **401**: 610-613
- Devlin PF (2002) Signs of the time: environmental input to the circadian clock. *Journal of Experimental Botany*, **53**: 1535-1550
- Devlin PF, Kay SA (2000) Cryptochromes are required for phytochrome signaling to the circadian clock but not for rhythmicity. *The Plant Cell*, **12**: 2499-2510
- Dunlap JC (1999) Molecular bases for circadian clocks. *Cell*, **96**: 271-290
- Ederly I (1999) Role of posttranscriptional regulation in circadian clocks: lessons from *Drosophila*. *Chronobiology International*, **16**: 377-414
- Fankhauser C, Yeh KC, Lagarias JC, Zhang H, Elich TD, Chory J (1999) PKS1, a substrate phosphorylated by phytochrome that modulates light signaling in *Arabidopsis*. *Science*, **284**: 1539-1541
- Fowler S, Lee K, Onouchi H, Samach A, Richardson K, Morris K, Coupland G, Putterill J (1999) *GIGANTEA*: a circadian clock-controlled gene that regulates photoperiodic flowering in *Arabidopsis* and encodes a protein with several possible membrane-spanning domains. *The EMBO Journal*, **18**: 4679-4688
- Froehlich AC, Loros JJ, Dunlap JC (2003) Rhythmic binding of a WHITE COLLAR-containing complex to the frequency promoter is inhibited by FREQUENCY. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, **100**: 5914-5919
- Green RM, Tingay S, Wang ZY, Tobin EM (2002) Circadian rhythms confer a higher level of fitness to *Arabidopsis* plants. *Plant Physiology*, **129**: 576-584
- Glossup NJR, Lyons LC, Hardin PE (1999) Interlocked feedback loops within the *Drosophila* circadian oscillator. *Science*, **286**: 766-769
- Harmer SL, Panda S, Kay SA (2001) Molecular bases of circadian rhythms. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **17**: 215-253
- Huq E, Tepperman JM, Quail PH (2000) GIGANTEA is a nuclear protein involved in phytochrome signaling in *Arabidopsis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, **97**: 9654-9658
- Jarillo JA, Capel J, Tang RH, Yang HQ, Alonso JM, Ecker JR, Cashmore AR (2001) An *Arabidopsis* circadian clock component interacts with both CRY1 and PHYB. *Nature*, **410**: 487-490
- Karen AH, Albertson TM, Ry Wagner D (2001) *EARLY FLOWERING3* encodes a novel protein that regulates circadian clock function and flowering in *Arabidopsis*. *The Plant Cell*, **13**: 1281-1292
- Kircher S, Kozma-Bognar L, Kim L, Adam E, Harter K, Schäfer E, Nagy F (1999) Light quality-dependent nuclear import of the plant photoreceptors phytochrome A and B. *The Plant Cell*, **11**: 1445-1456
- Lee K, Loros JJ, Dunlap JC (2000) Interconnected feedback loops in the *Neurospora* circadian system. *Science*, **289**: 107-110
- Loros JJ, Dunlap JC (2001) Genetic and molecular analysis of circadian rhythms in *Neurospora*. *Annual Review of Physiology*, **63**: 757-794
- Makino S, Matsushika A, Kojima M, Yamashino T, Mizuno T (2002) The APRR1/TOC1 quintet implicated in circadian rhythms of *Arabidopsis thaliana*: characterization with APRR1-overexpressing plants.

- Plant and Cell Physiology*, **43**: 58-69
- Martínez-García JF, Hua E, Quail PH (2000) Direct targeting of light signals to a promoter element-bound transcription factor. *Science*, **288**: 859-863
- Más P, Alabadí D, Yanovsky MJ, Oyama T, Kay SA (2003) Dual role of TOC1 in the control of circadian and photomorphogenic responses in *Arabidopsis*. *The Plant Cell*, **15**: 223-236
- Millar AJ, Kay SA (1991) Circadian control of *cab* gene transcription and mRNA accumulation in *Arabidopsis*. *The Plant Cell*, **3**: 541-550
- Millar AJ, Kay SA (1996) Integration of circadian and phototransduction pathways in the network controlling CAB gene transcription in *Arabidopsis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, **93**: 15491-15496
- Miyamoto Y, Sancar A (1998) Vitamin B2-based blue-light photoreceptors in the retinohypothalamic tract as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, **95**: 6097-6102
- Ni M, Tepperman JM, Quail PH (1999) Binding of phytochrome B to its nuclear signaling partner PIE3 is reversibly induced by light. *Nature*, **400**: 781-784
- Osterlund MT, Hardtke CS, Wei N, Deng XW (2000) Targeted destabilization of HY5 during light-regulated development of *Arabidopsis*. *Nature*, **405**: 462-465
- Park DH, Somers DE, Kim YS, Choy YH, Lim HK, Soh MS, Kim HJ, Kay SA, Nam HG (1999) Control of circadian rhythms and photoperiodic flowering by the *Arabidopsis* *GIGANTEA* gene. *Science*, **285**: 1579-1582
- Salomé PA, Michael TP, Kearns EV, Fett-Neto AG, Sharrock RA, McClung CR (2002) *The out of phase 1* mutant defines a role for PHYB in circadian phase control in *Arabidopsis*. *Plant Physiology*, **129**: 1674-1685
- Schaffer R, Ramsay N, Samach A, Corden S, Putterill J, Carré IA, Coupland G (1998) The *late elongated hypocotyls* mutation of *Arabidopsis* disrupts circadian rhythms and the photoperiodic control of flowering. *Cell*, **93**: 1219-1229
- Schultz TF, Kay SA (2003) Circadian clocks in daily and seasonal control of development. *Science*, **301**: 326-328
- Shearman L, Sriram S, Weaver D, Maywood E, Chaves I, Zheng B, Kume K, Lee C, van der Horst G, Hastings M, Reppert S (2000) Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*, **288**: 1013-1019
- Somers DE, Devlin PF, Kay SA (1998) Phytochromes and cryptochromes in the entrainment of the *Arabidopsis* circadian clock. *Science*, **282**: 1488-1490
- Somers DE, Schultz TF, Milnamow M, Kay SA (2000) *ZEITLUPE*, a novel clock associated PAS protein from *Arabidopsis*. *Cell*, **101**: 319-329
- Strayer C, Oyama T, Schultz TF, Raman R, Somers DE, Mis P, Panda S, Kreps JA, Kay SA (2000) Cloning of the *Arabidopsis* clock gene TOC1, an autoregulatory response regulator homolog. *Science*, **289**: 768-771
- Suarez-Lopez P, Wheatley K, Robson F, Onouchi H, Valverde F, Coupland G (2001) *CONSTANS* mediates between the circadian clock and the control of flowering in *Arabidopsis*. *Nature*, **410**: 1116-1120
- Sugano S, Andronis C, Green RM, Wang ZY, Tobin EM (1998) Protein kinase CK2 interacts with and phosphorylates the *Arabidopsis* circadian clock-associated 1 protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, **95**: 11020-11025
- Sugano S, Andronis C, Ong MS, Green RM, Tobin EM (1999) The protein kinase CK2 is involved in regulation of circadian rhythms in *Arabidopsis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, **96**: 12362-12366
- Sweeney BM (1987) *Rhythmic Phenomena in Plants*. Academic Press, San Diego
- Tepperman JM, Zhu T, Chang HS, Wang X, Quail PH (2001) Multiple transcription-factor genes are early targets of phytochrome A signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, **98**: 9437-9442
- Wang ZY, Tobin EM (1998) Constitutive expression of the *CIRCADIAN CLOCK ASSOCIATED 1 (CCA1)* gene disrupts circadian rhythms and suppresses its own expression. *Cell*, **93**: 1207-1217
- de Mairan J (1729) *Observation Botanique. Histoire de L'Academie Royale des Scicnces*, Paris, pp. 35-36