

Behavioral phenotyping of *Kaiso*-deficient mice

V.S. Korostina¹, A.V. Kulikov^{2,3}

¹ Institute of Bioengineering, Research Center of Biotechnology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Kaiso is a methyl DNA-binding protein, which participates in the epigenetic regulation of gene expression. It binds methylated DNA with its zinc-finger domain and recruits repressive protein complexes to the methylated DNA fragments by the interaction of the BTB/POZ domain with the complex of NCoR corepressor and histone deacetylase, thereby performing transcription repression. A *Kaiso*-deficient mouse strain (KO) with the C57BL/6 strain background has been bred. Here we compare the behavior of KO mice and wild-type control C57BL/6 mice (WT) in the classic battery of behavioral tests, including the open field, elevated plus maze, and forced swim tests. We have shown that knockout of the *Kaiso* gene increases the locomotory and exploratory activities of KO mice in the open field test. *Kaiso*-deficient mice spend more time in the center of the open field than WT mice. No effect of *Kaiso* gene knockout on anxiety-related behavior has been observed in the elevated plus-maze. However, *Kaiso* gene deficiency produces a pronounced antidepressant-like effect in the forced swim test: Unlike WT mice, KO mice do not show any depressive-like freezing in this test. These results are the first piece of experimental evidence for the involvement of *Kaiso* protein in the regulation of brain functioning and behavior. The *Kaiso*-deficient strain is a new and promising model of the genetic, molecular, and neuronal mechanisms mediating the epigenetic regulation of brain functions and behavior.

Key words: *Kaiso* gene; knockout mice; open field; elevated plus maze; forced swim.

Поведенческое фенотипирование мышей с нокаутом гена *Kaiso*

В.С. Коростина¹, А.В. Куликов^{2,3}

¹ Институт биоинженерии, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Каизо является метил-ДНК связывающим белком и участвует в эпигенетической регуляции экспрессии генов. С помощью домена «цинковые пальцы» Каизо связывается с метилированной ДНК и привлекает к ней репрессивные комплексы за счет взаимодействия BTB/POZ домена, например, с корепрессором NCoR в комплексе с гистоновой деацетилазой, что приводит в конечном итоге к репрессии транскрипции. Были получены мыши с нокаутом гена *Kaiso* (KO) в геноме линии C57BL/6 (WT). В данной статье мы сравнивали поведенческие особенности половозрелых самцов мышей WT и KO в классической батарее тестов «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» и «принудительное плавание». Мы показали, что нокаут по гену *Kaiso* приводит к повышению двигательной и исследовательской активностей в тесте «открытое поле». Мыши KO больше времени проводили в центре по сравнению с животными WT. Не было установлено влияние нокаута по гену *Kaiso* на тревожность мышей в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». В то же время нокаут по гену *Kaiso* оказывал выраженный антидепрессантный эффект в тесте «принудительное плавание»: мыши KO в отличие от животных WT не демонстрировали депрессивно-подобного замирания. Полученные данные являются первым свидетельством участия белка Каизо в регуляции функции нервной системы и поведения. Мыши KO являются новой и перспективной моделью для изучения генетических, молекулярных и нейробиологических механизмов эпигенетической регуляции функции нервной системы и поведения.

Ключевые слова: ген *Kaiso*; нокаутные мыши; открытое поле; приподнятый крестообразный лабиринт; принудительное плавание.

HOW TO CITE THIS ARTICLE?

Korostina V.S., Kulikov A.V. Behavioral phenotyping of *Kaiso*-deficient mice. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii – Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2015;19(4):399-403. DOI 10.18699/VJ15.051

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ?

Коростина В.С., Куликов А.В. Поведенческое фенотипирование мышей с нокаутом гена *Kaiso*. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(4):399-403. DOI 10.18699/VJ15.051

DOI 10.18699/VJ15.051

УДК 573:575:57.02

Received 07.06.2015 r.

Accepted for publication 03.07.2015 r.

© АВТОРЫ, 2015



e-mail: v_kulikov@bionet.nsc.ru

Метилирование цитозинов является пострепликационной модификацией ДНК и играет важную роль в процессе контроля экспрессии генов у позвоночных. Одной из основных функций метилирования является фиксация транскрипционно неактивного состояния генов (Klose, Bird, 2006). Метилирование ДНК эукариот происходит в результате присоединения метильной группы к углероду, расположенному в положении 5-го пиримидинового кольца цитозина. Метилированные цитозины остаются метилированными на длительное время и могут надолго сохранять память о закономерностях эмбриональной генной активности (Bird, 2002). Стабильность метилированных цитозинов лежит в основе гипотезы об эпигенетической пластичности нейронов и долговременной памяти, которая предполагает, что следы событий в жизни сохраняются в виде различных модификаций ДНК (Lubin et al., 2011; Bali et al., 2011). Это происходит, в частности, благодаря специальным белкам, которые специфично узнают метилированные районы ДНК и привлекают к ним белковые комплексы, репрессирующие транскрипцию.

Молекулярный механизм такой репрессии включает mCpG-связывающие белки, которые связываются с метилированными mCpG динуклеотидами и создают неблагоприятную для транскрипции конформацию ДНК (Wade, 2001; Fun, Hutnick, 2005; Klose, Bird, 2006). Выделяют две группы mCpG-связывающих белков, содержащих метил-ДНК связывающий домен (MBD) и Каизо. Первая группа включает белки MBD1, MeCP2, MBD2, MBD3, MBD4, которые участвуют во многих процессах: в контроле стабильности генома, раннем эмбриональном развитии, созревании нейронов, дифференцировке Т-клеток и др. (Hendrich et al., 2001). Мутации в гене *MeCP2*, нарушающие функцию белка, у человека приводит к Rett-синдрому, регрессу психического развития и необратимым нарушениям мозга (Roux, Villard, 2010). Нокаут *MeCP2* у мышей также ведет к значительным нейрональным нарушениям, которые сопровождаются снижением двигательной активности (Tropea et al., 2009).

Другим белком, взаимодействующим с метилированными mCGmCG, является Каизо – член семейства белков VTB/POZ. Белок Каизо содержит два функциональных домена: N-концевой VTB/POZ домен и три «цинковых пальца» типа C₂H₂ на C-конце. Белок Каизо взаимодействует с p120-катенином, который стабилизирует белок E-кадгерин, участвующий в клеточной адгезии, и является преимущественно цитоплазматическим белком (Daniel, 1999, 2007). Своими цинковыми пальцами Каизо связывается с метилированной ДНК (Filion et al., 2006) и привлекает к ней репрессивные комплексы за счет взаимодействия VTB/POZ домена, например, с корепрессором NCoR в комплексе с гистоновой деацетилазой (Yoon et al., 2003). Нокаут гена *Kaiso* у мышей обуславливает устойчивость к возникновению рака кишечника в модели APC/Min (Prokhortchouk et al., 2006). Это наблюдение свидетельствует о том, что Каизо может действовать как онкоген и согласуется с данными о том, что Каизо связывается и подавляет экспрессию метилированных опухолевых супрессоров и генов, участвующих в репарации при раке прямой кишки (Lopes et al., 2008). мРНК белка Каизо обна-

ружена в различных органах мыши, а также в клеточных линиях, полученных из кишки, легких, простаты и почек (Daniel, 1999). Показано, что белок Каизо экспрессируется в мозжечке, обонятельных луковицах, коре и гиппокампе мыши (Della Ragione et al., 2006; Shumskaya et al., 2015). Можно предположить участие гена *Kaiso* в эпигенетической регуляции поведения.

Целью данной работы было изучение участия белка Каизо в регуляции двигательной активности, тревожности и депрессивно-подобного поведения. Для этого сравнивали поведение мышей с нокаутом гена *Kaiso* (KO) и животных дикого типа (WT) в стандартной батарее лабораторных тестов, включающей тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» и «принудительное плавание».

Материалы и методы

Животные

Исследования проводили в Центре генетических ресурсов лабораторных животных ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (RFMEFI61914X0005 и RFMEFI62114X0010). Опыты проводили на половозрелых самцах мышей линий C57BL/6 (WT, $n = 15$) и C57BL/6/*Kaiso* (KO, $n = 10$). Последняя линия была выведена Е.Б. Прохорчуком (Prokhortchouk et al. 2006) и передана в SPF-виварий ИЦиГ СО РАН из питомника лабораторных животных РАН «Пушино» (г. Пушкино, Россия). Все животные были в возрасте 10 нед и весили $28,5 \pm 1$ г. С момента отсадки от матерей мыши содержались в группах по 6 животных в клетках $40 \times 25 \times 15$ см в стандартных лабораторных условиях при 14-часовом световом режиме и температуре 22 °С. Полноценный корм и чистую воду получали без ограничения. За два дня до экспериментов животных изолировали в клетках того же размера для уменьшения влияния. Все эксперименты проводились во время светлой фазы (10-00–13-00). Содержание мышей и все экспериментальные процедуры были выполнены в соответствии с международными правилами обращения с животными (Директива 86/309 Европейского сообщества от 24 декабря 1986 г.).

Генотипирование. Мы проверяли генотип каждого из 25 животных, задействованных в эксперименте. Геномную ДНК выделяли из кончика хвоста (1 см) исследуемого животного солевым методом. Генотипирование проводили с использованием следующих последовательностей праймеров: *Kaiso* LS3 (5'GACACACAGTCAAAAAGCTAGTG 3'); *Kaiso* VTBrev (5'AGGCTGAAAGGATGTTCCSTATG 3') и *Kaiso*Rev (5'AGAAGGCTGATCTCCATTTGGA 3') при температуре отжига 59 °С. Размеры продуктов амплификации соответствовали 338 п. о. (WT, *Kaiso* LS3 – *Kaiso* VTBrev) и 403 п. о. (KO, *Kaiso* LS3 – *Kaiso*Rev).

Тестирование поведения. Для тестирования поведения использовался программно-аппаратный комплекс EthoStudio, созданный в ФГБУН «Институт автоматизации и электрометрии СО РАН» и адаптированный для SPF-вивария. Этот комплекс включал стенд для установки арен, освещение и цифровую видеокамеру Panasonic, присоединенную к компьютеру через интерфейс IEEE1394. В тестах «открытое поле» и «принудительное плавание»

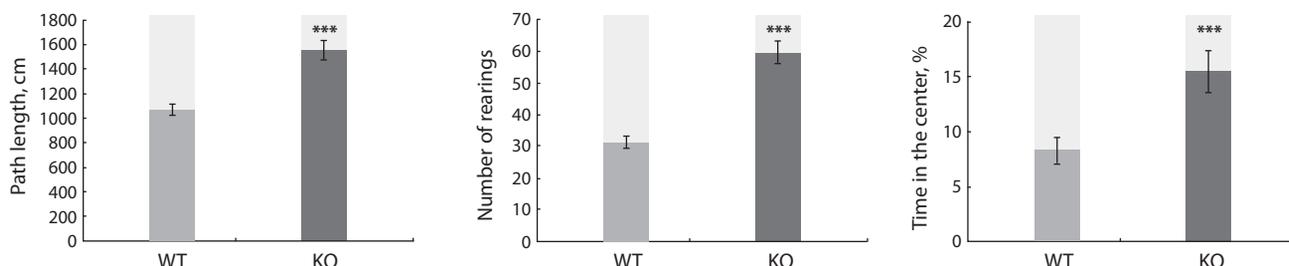


Fig. 1. Path length, number of rearings, and time in the center in WT mice and mice with the knocked-out *Kaiso* gene (KO) in the open field test.

*** $p < 0.001$ in comparison with WT.

Behavior of WT and KO mice in the elevated plus maze test

Parameter	WT (n = 15)	KO (n = 10)	F
Number of entries	14.6 ± 1.7	21.6 ± 1.7	$F_{1,23} = 7.9, p < 0.01$
Time in the center, %	32.1 ± 4.8	52.3 ± 4.2	$F_{1,23} = 8.9, p < 0.01$
Latent time of entries to enclosed arms, s	132.6 ± 31.8	110.6 ± 42.5	$F_{1,23} < 1$
Number of entries to open arms	2.27 ± 0.59	2.7 ± 0.82	$F_{1,23} < 1$
Time in open arms, %	8.4 ± 2.8	15.9 ± 7.4	$F_{1,23} = 1.2, p > 0.05$

использовали обращенное освещение, когда источник света помещался под ареной. В проходящем свете животное любого окраса выглядело как темный силуэт, контрастирующий с фоном (Kulikov et al., 2008). В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» использовали измерение в отраженном свете, когда лабиринт освещали сверху рассеянным светом. Это позволяло автоматически трассировать животное черной масти в открытых рукавах и центре лабиринта. Изображения животного с частотой 10 кадров/с обрабатывались программой EthoStudio, автоматически вычислялся путь, пройденный животным, и создавалась карта пространственного распределения ассоциированных с животным пикселей. Вертикальные стойки регистрировал наблюдатель с помощью нажатий на клавишу (Kulikov et al., 2008).

Тест «открытое поле» проводили на круглой арене диаметром 40 см с полупрозрачным полом и бортиками высотой 25 см. Животное помещали у стенки арены, его движения автоматически трассировались в течение 5 мин. Автоматически оценивали пройденный путь (см) и время (%), проведенное в центральной части поля (20 см в диаметре). Количество вертикальных стоек фиксировал экспериментатор (Kulikov et al., 2008). После каждого животного арену протирали влажной и сухой салфетками.

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт» проводили в аппарате, состоящем из двух открытых (потенциально опасных) и двух закрытых (безопасных) рукавов размером 37 × 6 см, приподнятых на высоту 60 см над уровнем пола. Закрытые рукава были защищены бортиками высотой 20 см. Животное помещали в центр головой к одному из закрытых рукавов, его движения в открытых рукавах и центре автоматически трассировались в течение 5 мин. Автоматически определяли число переходов через центр, латентное время захода в открытые рукава (с),

число заходов в открытые рукава, время (%), проведенное в открытых рукавах и центре (Kulikov et al., 2014). После каждого животного лабиринт протирали влажной и сухой салфетками.

В тесте «принудительное плавание» мышь помещали в цилиндрический стеклянный резервуар (15 × 25 см), заполненный на 3/4 водой ($t = 25^\circ\text{C}$), и ее движения автоматически трассировали в течение 6 мин. Оценивали латентное время первого замиранья (с) и суммарное время неподвижности (с) за последние 4 мин (Kulikov et al., 2010). Воду меняли после каждого животного.

Статистика. Результаты представляли как средние ± ошибка среднего и сравнивали с помощью однофакторного ANOVA.

Результаты

Результаты генотипирования показали, что все 15 мышей WT и 10 мышей KO имели соответствующий генотип.

Мыши KO в тесте «открытое поле» проходили большее расстояние ($F_{1,23} = 34.98, p < 0.0001$), чаще демонстрировали вертикальные стойки ($F_{1,23} = 50.23, p < 0.0001$) и проводили больше времени в центре ($F_{1,23} = 11.16, p < 0.003$) по сравнению с животными WT (рис. 1).

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» мыши KO чаще пересекали центр и проводили больше времени в центре по сравнению с животными WT. В то же время мыши KO и WT не различались по латентному времени захода в открытые рукава, количеству заходов и времени, проведенному в открытых рукавах (таблица).

В тесте принудительного плавания у мышей KO латентное время до первого замиранья было вдвое больше ($F_{1,23} = 33.23, p < 0.0001$), а суммарное время неподвижности было втрое короче ($F_{1,23} = 54.72, p < 0.0001$) по сравнению с животными WT (рис. 2).

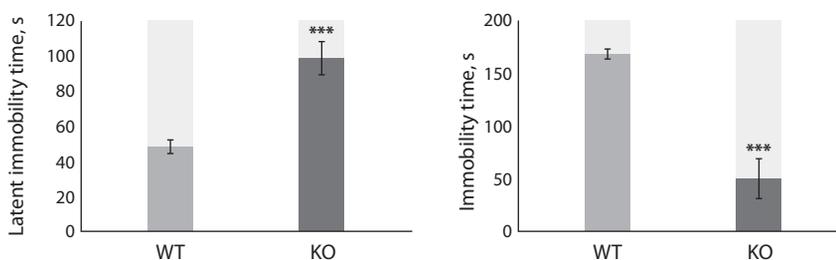


Fig. 2. Latent immobility time and total immobility time in WT mice and mice with the knocked-out *Kaiso* gene (KO) in the forced swimming test.

*** $p < 0.001$ in comparison with WT.

Обсуждение

В данной работе впервые исследовано влияние нокаута гена *Kaiso* (KO) на поведение мышей в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» и «принудительное плавание». Эти тесты входят в батарею тестов, рекомендованных для обязательного поведенческого фенотипирования нокаутных и трансгенных мышей (Crawley, 2008).

Тест «открытое поле» является стандартным для исследования двигательной (пройденное расстояние), исследовательской (число вертикальных стоек) активностей и тревожности (время в центре) в условиях мягкого стресса (новая обстановка и интенсивное освещение) (Denenberg, 1969; Prut, Belzung, 2003; Tecott, 2003; Standford, 2007). Увеличение пройденного пути и числа вертикальных стоек у мышей KO можно интерпретировать, соответственно, как увеличение их двигательной и исследовательской активности по сравнению с животными WT. Мыши избегают ярко освещенных и открытых пространств и предпочитают держаться ближе к стенке открытого поля. Поэтому увеличение времени в центре открытого поля у мышей KO можно интерпретировать как некий анксиолитический эффект нокаута гена *Kaiso*.

Для подтверждения результатов о пониженной тревожности, полученных в «открытом поле», мы использовали тест «приподнятый крестообразный лабиринт», который является основным для изучения тревожности. В нем мыши избегают появляться в открытых рукавах из-за высокого риска падения и предпочитают находиться в защищенных закрытых рукавах (Pellow et al., 1985; Belzung, Griebel, 2001; Wahlstein et al., 2003; Milner, Crabbe, 2008). Мы обнаружили, что мыши KO были более активны и чаще пересекали центр по сравнению с мышами WT. Это хорошо согласуется с высокой двигательной и исследовательской активностью у мышей KO в тесте «открытое поле». Мыши обеих линий не различались по времени пребывания в открытых рукавах. Это свидетельствует об отсутствии различий в уровне тревожности между мышами KO и WT.

Возникает противоречие между сниженной тревожностью мышей KO в тесте «открытое поле» и отсутствием эффекта нокаута гена *Kaiso* на тревожность в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Мы полагаем, что мыши обеих линий не различаются по степени их тревожности, а наблюдаемое увеличение времени пребывания в центре в тесте «открытое поле» отражает скорее повышенную двигательную активность, чем сниженную тревожность мышей KO.

Тест «принудительное плавание» широко используется для скрининга клинических антидепрессантов, поскольку большинство клинически эффективных антидепрессантов снижают время неподвижности в данном тесте (Porsolt et al., 1977; Willner, 1990; Willner, Mitchell, 2002; Cryan, Mombereau, 2004). В то же время у мышей KO практически не наблюдаются периоды неподвижности – они непрерывно плавают и ищут способ выбраться из сосуда. Это можно интерпретировать как некий антидепрессантный эффект нокаута гена *Kaiso*. Однако следует помнить, что эта интерпретация уменьшения времени неподвижности в тесте «принудительное плавание» верифицирована только для фармакологических экспериментов. Поэтому следует с большой

осторожностью интерпретировать снижение времени неподвижности в тесте у мышей KO как некий «антидепрессантный» эффект нокаута гена *Kaiso*. Снижение времени неподвижности может быть также и следствием высокой двигательной активности мышей KO.

Таким образом, приведенные выше тесты показали, что нокаут гена *Kaiso* увеличивает локомоторную и, возможно, исследовательскую активность у мышей. Молекулярный механизм участия гена и белка Каизо в регуляции двигательной активности мышей не ясен. Белок Каизо может быть вовлечен в вызванное метилированием снижение экспрессии генов, активирующих двигательную активность. В этом случае отсутствие белка Каизо вызовет увеличение экспрессии этих генов и соответственное увеличение двигательной активности у мышей KO.

Стоит отметить, что нокаут гена, кодирующего транскрипционный репрессор MeCP2, который аналогично *Kaiso* связывается с метилированными цитозинами и подавляет экспрессию генов, вызывает, напротив, снижение двигательной активности у мышей (Trorea et al., 2009).

В данной работе впервые была обнаружена связь нокаута гена *Kaiso* с повышенной двигательной активностью мышей. В результате представленную линию мышей с нокаутом гена *Kaiso* можно предложить как модель для дальнейших исследований роли белка Каизо в регуляции функций нервной системы и поведения.

Acknowledgments

This work was conducted as part of Budgeted Project VI53.2.2 and supported by the Russian Foundation for Basic Research, project 14-04-00170.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Bali P., Im H.I., Kenny P.J. Methylation, memory and addiction. *Epigenetics*. 2011;6: 671-674.
- Belzung C., Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behavior in mice: a review. *Behav. Brain Res*. 2001;125: 141-149.

- Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* 2002;16:6-21.
- Crawley J.N. Behavioral phenotyping strategies for mutant mice. *Neuron.* 2008;57:809-818.
- Cryan J.F., Mombereau C. In search of a depressive mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol. Psychiatry.* 2004;9:326-357.
- Dañiel J.M., Reynolds A.B. The catenin p-120 (ctn) interacts with *Kaiso*, a novel BTB/POZ domain zinc finger transcription factor. *Mol. Cell. Biol.* 1999;19:3614-3623.
- Daniel J.M. Dancing in and out of the nucleus: p120ctn and the transcription factor *Kaiso*. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007;1772:59-68.
- Della Ragione F., Tiunova A., Vacca M., Strazzullo M., Gonzalez E., Armstrong J., Valero R., Campanile C., Pineda M., Hulten M., Monros E., D'Esposito M., Prokhortchouk E. The X-linked methyl binding protein gene *Kaiso* is highly expressed in brain but is not mutated in Rett syndrome patients. *Gene.* 2006;373:83-89.
- Denenberg V.H. Open-field behavior in the rat: What does it mean? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1969;159:852-859.
- Filion G.J., Zhenilo S., Salozhin S., Yamada D., Prokhortchouk E., Defosse P.A. A family of human zinc finger proteins that bind methylated DNA and repress transcription. *Mol. Cell. Biol.* 2006;26:169-181.
- Fun G., Hutnick L. Methyl-CpG binding proteins in the nervous system. *Cell Res.* 2005;15:255-261.
- Hendrich B., Guy J., Ramsahoye B., Wilson V.A., Bird A. Closely related proteins MBD2 and MBD3 play distinctive but interacting roles in mouse development. *Genes Dev.* 2001;15:710-723.
- Klose R.J., Bird A.P. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem. Sci.* 2006;31:89-97.
- Kulikov A.V., Morozova M.V., Kulikov V.A., Kirichuk V.S., Popova N.K. Automated analysis of antidepressants' effect on the forced swim test. *J. Neurosci. Meth.* 2010;191:26-31.
- Kulikov A.V., Tikhonova M.A., Kulikov V.A. Automated measurement of special preference in the open field test with transmitted lighting. *J. Neurosci. Meth.* 2008;170:345-351.
- Kulikov A.V., Tikhonova M.A., Kulikova E.A., Volcho K.P., Khomenko T.M., Salakhutdinov N.F., Popova N.K. Antidepressant activity of 8-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,5-benzopentathiepin-6-amine hydrochloride (TC-2153): Comparison with classical antidepressants. *Lett. Drug Design Discov.* 2014;11:169-173.
- Lopes E.C., Valls E., Figueroa M.E., Mazur A., Meng F.G., Chiosis G., Laird P.W., Schreiber-Agus N., Grealley J.M., Prokhortchouk E., Melnick A. *Kaiso* contributes to DNA methylation-dependent silencing of tumor suppressor genes in colon cancer cell lines. *Cancer Res.* 2008;68:7258-7263.
- Lubin F.D., Gupta S., Parrish R.R., Grissom N.M., Davis R.L. Epigenetic mechanisms: critical contributors to long-term memory formation. *Neuroscientist.* 2011;17:616-632.
- Milner L.C., Crabbe J.C. Three murine anxiety models: results from multiple inbred strain comparison. *Genes Brain Behav.* 2008;7:496-505.
- Pellow S., Chopin P., File S.E., Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Meth.* 1985;14:149-167.
- Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature.* 1977;266:730-732.
- Prokhortchouk A., Sansom O., Selfridge J., Caballero I.M., Salozhin S., Aithozhina D., Cerchietti L., Meng F.G., Augenlicht L.H., Mariadason J.M., Hendrich B., Melnick A., Prokhortchouk E., Clarke A., Bird A. *Kaiso*-deficient mice show resistance to intestinal cancer. *Mol. Cell Biol.* 2006;26:199-208.
- Prut L., Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur. J. Pharmacol.* 2003;463:3-33.
- Roux J.C., Villard L. Biogenic amines in Rett syndrome: the usual suspects. *Behav. Genet.* 2010;40:59-75.
- Shumskaya V.S., Zhigalova N.A., Prokhorchouk A.V., Prokhorchouk E.B. Distribution of *Kaiso* protein in mouse tissues. *Histochem. Cell Biol.* 2015;143:29-43.
- Standford C. The open field test: reinventing the wheel. *J. Psychopharmacol.* 2007;21:134-135.
- Tecott L.H. The genes and brain of mice and men. *Am. J. Psychiatry.* 2003;160:646-656.
- Tropea D., Giacometti E., Wilson N.R., Beard C., McCurry C., Fu D.D., Flannery R., Jaenisch R., Sur M. Partial reversal of Rett syndrome-like symptoms in MeCP2 mutant mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009;106:2029-2034.
- Wade P.A. Methyl CpG-binding proteins and transcriptional repression. *Bioessays.* 2001;23:1131-1137.
- Wahlsten D., Rustay N.R., Metten P., Crabbe J.C. In search of a better mouse test. *Trends Neurosci.* 2003;26:132-136.
- Willner P. Animal models of depression: an overview. *Pharmacol. Ther.* 1990;45:425-455.
- Willner P., Mitchell P.J. The validity of animal models of predisposition to depression. *Behav. Pharmacol.* 2002;13:169-188.
- Yoon H.G., Chan D.W., Reynolds A.B., Qin J., Wong J. N-CoR mediates DNA methylation-dependent repression through a methyl CpG binding protein *Kaiso*. *Mol. Cell.* 2003;12:723-734.