

# 雄性 HSF1 基因缺陷小鼠的行为改变\*

朱熊兆 程明 彭敏 姚树桥

(湘雅二医院医学心理中心,长沙 410011)

**摘要** 为研究 HSF1 基因缺陷小鼠的行为特征,探索 HSF1 基因在小鼠行为表现中的作用。选取 6~7 个月大雄性 HSF1 基因缺陷小鼠 39 只及野生型小鼠 36 只进行情绪性评分、旷场实验、高架十字迷宫实验、简易迷津实验、T-CAT 实验、独木桥实验和悬挂实验以观察其情绪性唤醒水平、焦虑水平、探索行为、工作记忆能力和运动能力。结果表明 HSF1 基因缺陷小鼠的情绪唤醒水平和焦虑水平较低、探索行为减少、T-CAT 中转换率较低,提示小鼠的情绪、探索动机和工作记忆受 HSF1 基因的调控。

**关键词** HSF1, 小鼠, 基因, 行为。

**分类号** B845

## 1 前言

20 世纪 70 年代 Tissieres 发现果蝇在热诱导下能合成一组蛋白质,命名为热休克蛋白(HSPs)<sup>[1]</sup>。随后的研究发现机体在其它应激条件下也能合成 HSPs。HSPs 是一类在进化上高度保守的蛋白质,广泛存在于原核和真核生物的细胞内。HSPs 参与细胞内蛋白质折叠、装配、降解和修复过程,在应激情况下可以保护细胞免受蛋白变性和降解变性蛋白<sup>[2]</sup>,维持蛋白的自稳系统,保护机体免受应激的损伤,对于维持机体的自身稳态起着重要作用。目前 HSPs 被认为是一种重要的应激蛋白。

在 HSP 基因的 TATA5' 端上游有一回文结构,被称为热休克元件(HSE)。HSE 由热休克因子(HSF)所调控,热休克因子包括 HSF1、HSF2、HSF3、HSF4 等,其中 HSF1 是最主要的调控因子,主要调控机体在应激状态下 HSPs 的表达。缺乏 HSF1 的机体在应激条件下不能合成 HSPs<sup>[3]</sup>。

肖献忠等构建了 HSF1 基因缺陷的小鼠模型<sup>[4]</sup>,为研究 HSPs 提供了好的实验动物模型。Santos 等发现 HSF1 基因缺陷小鼠的大脑出现了形态学改变,镜下观察发现其大脑的室周组织中出現细胞空泡化、胞内出现无结构聚集物、核固缩等现象,这种改变表现为基因累积效应<sup>[5]</sup>。但这些脑部结构的改变是否对小鼠神经系统功能产生影响及其影

响程度,至今尚不清楚。很多研究表明,某些有重要生理功能的单个基因被敲除后,基因缺陷动物的行为会出现一系列的改变,如 Lahdesmaki<sup>[6]</sup>发现肾上腺受体  $\alpha 2$  基因缺陷的小鼠表现出竖毛行为增加,运动能力受损,焦虑行为增多以及昼夜节律的改变。Burne<sup>[7]</sup>发现维生素 D 受体基因缺陷小鼠的运动功能明显受损,但对于小鼠的认知功能不造成影响。HSF1 基因在个体的应激反应中有着重要生理功能,HSF1 基因缺陷也可能会导致个体出现很多的行为改变。我们在对 HSF1 在应激中的作用的研究过程中,观察到 HSF1 基因缺陷小鼠在饲养笼内的自发性活动减少,除了自发活动改变外,是否还存在其它方面的行为改变? 这些行为改变的原因是什么? 为对这些问题作进一步的了解,本研究采用多种行为观察方法从情绪性、探索行为、工作记忆能力以及运动能力四个方面对 HSF1 基因缺陷小鼠的行为进行评估,以探讨 HSF1 对小鼠大脑功能的影响,为进一步的研究提供基础。

## 2 材料与方法

### 2.1 实验动物及分组

24~28 周龄雄性 HSF1 基因敲除小鼠 39 只(HSF1 -/-),野生型小鼠 36 只(HSF1 +/+ )。实验动物从美国德克萨斯大学西南医学中心引进<sup>[4]</sup>,由中南大学湘雅医学院实验动物中心繁殖。

收稿日期:2005-10-14

\* 国家自然科学基金项目(3017036)、湖南省自然科学基金项目(01JJY2085)。

通讯作者:朱熊兆, E-mail: xiongzhaol@hotmail.com

### 2.3 行为观察指标

所有的动物均在上午 9 点开始依次进行以下 7 项行为学观察实验, 完成一项实验后放回原来的笼中休息 20min。所有实验均由两名熟练掌握行为测试方法的实验人员共同进行评定。

**2.3.1 情绪性水平评定** 参照 Ader 等的方法<sup>[8]</sup>, 按照吴大兴等编制的中国地鼠情绪性水平评定量表进行评定<sup>[9]</sup>。具体方法如下: 打开笼箱, 用镊子夹住小鼠尾巴, 以是否困难来评定取出难易, 1~2 次抓住, 认为较易, 记为 0 分; 3~4 次认为困难, 记为 1 分; 大于等于 5 次认为极困难记为 2 分。夹住尾巴后, 头朝下, 力度以鼠不掉地为准, 然后观察 30s, 以评定挣扎程度、发声、排便; 挣扎程度以鼠四肢不动或轻微挣扎记 0 分; 四肢挣扎, 背部弯曲, 头朝上但未达到尾部记 1 分; 剧烈挣扎, 翻身至尾部或者嘶咬镊子记 2 分; 发声程度以被夹住后无叫声或 1~4 次叽叽叫, 间隔时间长记 0 分; 5~10 次尖叫记 1 分; 大于等于 10 次尖叫, 急促, 记 2 分; 自发性排尿, 以无排尿记 0 分; 有排尿记 1 分; 自发性排便, 以无排便记 0 分; 有排便记 1 分, 将五项得分相加得出情绪性水平的总分, 范围为 0~8 分。

**2.3.2 高架十字迷宫实验** 用高架十字迷宫实验来测定动物的情绪唤醒度<sup>[10]</sup>。实验装置为一木制黑色高架十字迷宫。迷宫包括两条开放臂(50cm × 10cm)和两条闭合臂(50cm × 10cm × 40cm), 由中央区(10 × 10cm)联结, 迷宫放置在 50cm 的高架上。实验开始时把动物面朝闭臂放置, 观察 5min 活动情况。观察指标为: 开臂进入次数和时间, 闭臂进入次数和时间。计算入臂次数、开臂次数在总入臂次数中的比率。

**2.3.3 旷场实验** 旷场实验是一个经典的行为学实验, 能很好的评定动物的情绪性水平以及在开放的陌生环境中的探索行为<sup>[11]</sup>。实验装置为木制旷场(100cm × 100cm × 30cm), 底部用笔划分成 25 个 20cm × 20cm 方格, 沿墙格称为周围格, 其余为中央格, 将动物放置在中央格, 观察 5min 内活动情况。观察指标为: 中央格爬行次数, 周围格爬行次数, 爬行总格数。

**2.3.4 简易迷津实验** 该实验反映动物在较为封闭的环境中的自发探索行为<sup>[12]</sup>。简易迷津箱为一 120cm × 20cm × 20cm 木箱, 以木板间隔成 8 格, 隔板下方有容纳小鼠通过的小洞, 左中右随机排列。木箱分为起始端和目的端。实验时将小鼠放于起始端的方格内, 观察 5min 动物活动情况。观察指标

为: 5min 爬行总格数。

**2.3.5 T-CAT 实验** Gerlai 发明的 T-CAT 方案基于动物探新的本能, 能很好地测量出动物的探索动机和工作记忆能力<sup>[13]</sup>。T-CAT 包括两条臂——起始臂(直臂)和目的臂(横臂), 均为 75cm × 12cm × 20cm, 两臂交叉呈 T 型, 起始臂的末端 24cm 处通过活动门隔出一个起始区。目的臂的两个入口处也有活动门。整个实验包括 1 次被动选择测验和 14 次主动选择测验。第一次为被动选择测验, 目的臂一端入口的活动门关闭, 动物只能探索目的臂的一端, 当实验动物探索完目的臂并自行回到起始臂后, 把起始臂的活动门关闭, 动物在起始区内待 5s。从第二次开始连续进行 14 次主动选择测验。同时打开两个活动门, 动物开始探索目的臂, 当动物进入其中一端时, 关上另一端的的活动门。当动物完成探索回到起始臂后, 关上起始臂的活动门, 让动物在起始臂内待 5s, 完成一次探索。随后的 2~14 次探索均按以上程序进行。由于老鼠具有探新的本能, 因此每次探索会倾向于进入上次探索未去的目的臂。记录 14 次主动选择测验中的转换次数, 以及完成 15 次选择所花时间。实验流程如图 1。

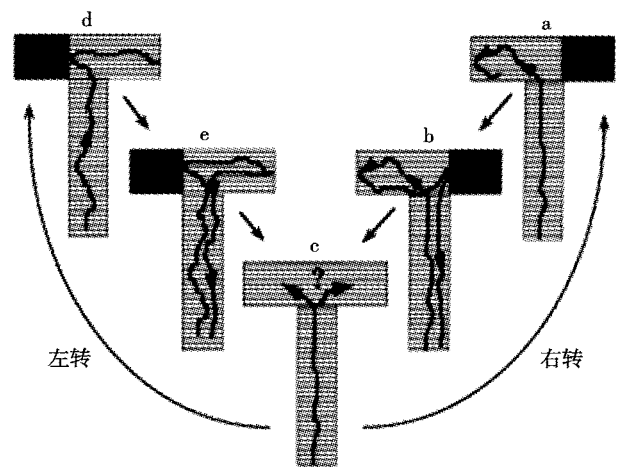


图 1 T-CAT 实验步骤

**2.3.6 独木桥通过实验** 采用独木桥通过实验来评定动物的运动平衡能力。实验装置为一个木制独木桥(100cm × 1cm), 分为起始端和目的端, 目的端有一小平台(10cm × 10cm)<sup>[14]</sup>。独木桥放置在 30cm 的高处。实验开始时让小鼠在平台上适应 5min 后把小鼠放置在独木桥的起始端, 记录动物到达目的平台的时间, 实验限时 1min, 如果未完成或者从独木桥上跌下均算失败, 时间记为 60s。每只小鼠连续进行三次实验, 计算小鼠到达平台三次的平均时间, 每次试验间隔 1min。

**2.3.7 悬挂实验** 采用悬挂试验来评定动物的四肢肌力和运动平衡能力。悬挂实验的器材为一根 1m 长的铁丝(直径 2mm),平行置于离地 50cm 处,铁丝的一端有一个逃生的入口<sup>[15]</sup>。实验时让小鼠前肢抓紧铁丝的一端,每次实验 3min,共进行 3 次,每次实验之间间隔 30s。如果小鼠能在铁丝上悬挂 3min 或者能移动到逃生入口算作实验成功,记为 1 分;如果 3min 内从铁丝上掉下算实验失败,记为 0 分。计算小鼠三次悬挂实验的总分。

## 2.4 数据处理

所有数据都采用独立样本 *t* 检验,差异显著性设为  $p < 0.05$ ,所有数据统计均在 SPSS 11.5 软件包上完成。

## 3 结果

除 3 只 HSF1 基因缺陷鼠未能完成 T-CAT 实验外,其余所有实验小鼠均顺利完成所有实验项目。如表 1 中所列的实验结果所示,HSF1 基因缺陷鼠与野生型鼠比较在多项行为测验中都表现出明显的差异。

表 1 HSF1 基因缺陷小鼠及野生型小鼠行为指标的比较 ( $M \pm SD$ )

实验名称	HSF1 -/-	HSF1 +/+	<i>t</i>	<i>p</i>
情绪性水平评定				
情绪得分	0.9 ± 0.6	1.3 ± 0.5	-3.5	0.001
高架十字迷宫实验				
开臂时间(s)	41.9 ± 12.7	30.4 ± 10.4	5.67	<0.001
开臂次数比(%)	32 ± 10	21 ± 7	4.32	<0.001
总入臂次数	12 ± 4	16 ± 3	-5.75	<0.001
旷场实验				
爬行总格数	51 ± 32	105 ± 30	-7.55	<0.001
中央格比率(%)	21 ± 30	6 ± 4	3.1	0.004
简易迷津实验				
爬行总格数	17 ± 15	75 ± 23	-12.6	<0.001
T-CAT 实验				
转换比率(%)	56.9 ± 12.2	69.0 ± 12.9	-4.08	<0.001
时间(s)	1046 ± 328	650 ± 215	6.04	<0.001
独木桥通过实验				
平均通过时间(s)	18.1 ± 3.5	17.0 ± 3.0	1.69	0.096
悬挂实验				
平均得分	2.87 ± 0.33	2.91 ± 0.28	-0.62	0.536

## 4 讨论

我们的研究发现 HSF1 基因缺陷鼠和野生型鼠在多个行为测验中都存在明显差异,表现为情绪唤

醒水平较低、焦虑水平较低、在所有行为测验中的探索行为减少以及在 T-CAT 中较低的转换率。

动物的运动能力和肌力会影响动物在行为测验中的表现,独木桥实验主要反映动物的运动平衡能力,运动功能受损的动物难以通过独木桥,表现为通过平台的时间延长,或因不能保持平衡而从独木桥上跌下<sup>[16]</sup>。悬吊实验主要反映了动物四肢的肌力,四肢肌力受损的动物其悬吊时间会缩短<sup>[17]</sup>。本研究发现,在独木桥实验以及悬吊实验中,基因鼠和野生型鼠的各项数据都无差异,表明 HSF1 基因缺陷鼠的运动平衡能力及肌力未受影响。

在情绪性评定中 HSF1 基因缺陷鼠的总分较野生型鼠低,提示 HSF1 基因缺陷鼠的情绪唤醒度较野生型鼠低。在高架十字迷宫中 HSF1 基因缺陷鼠进入开臂时间增加,进入开臂次数比较野生型鼠增加。在旷场试验中 HSF1 基因缺陷鼠在中央格的比率也较野生型鼠高,这均反应出 HSF1 基因缺陷鼠的焦虑水平较野生型鼠低。

HSF1 基因缺陷鼠在多个行为测验中都表现为探索行为减少。如在旷场实验中,HSF1 基因缺陷鼠的爬行格数较野生型鼠明显减少;但旷场实验在探索行为的研究中还一直存在争议,有很多学者认为旷场对于动物来说是一个应激环境,动物在旷场中的探索行为会受到情绪性因素的干扰<sup>[18,19]</sup>。为了尽可能的排除这种因素的干扰,我们采用了较为封闭的简易迷津来观察小鼠的探索行为。我们发现在简易迷津试验中,HSF1 基因缺陷鼠的探索行为仍较野生型鼠明显减少。同时,在高架十字迷宫中 HSF1 基因缺陷鼠的总探索臂数也较野生型鼠减少;在 T-CAT 中,HSF1 基因缺陷鼠完成 15 次转换的时间较野生型鼠长。以上数据都一致的表明 HSF1 基因缺陷鼠在陌生环境中的探索行为明显减少。

探索动机、焦虑水平和运动能力可以影响动物的探索行为<sup>[20,21]</sup>。独木桥实验及悬挂实验的结果表明 HSF1 基因缺陷鼠的运动平衡能力和四肢肌力和野生型鼠比没有差异,提示 HSF1 基因缺陷鼠探索行为的减少并非由于运动能力的缺陷造成。很多实验表明,焦虑水平能影响动物的探索行为,焦虑水平越高,动物在陌生环境中的探索行为越少,焦虑水平越低,探索行为越多<sup>[20]</sup>。本研究结果表明 HSF1 基因缺陷鼠的焦虑水平较野生型鼠低,而探索行为却减少。因此我们认为 HSF1 基因缺陷鼠探索行为减少的原因可能是由于缺乏探索动机所致,而不是焦虑和运动能力所致。

在 T-CAT 实验中, HSF1 基因缺陷鼠的转换次数明显降低。T-CAT 实验也被称为连续 T 迷宫方案, 它充分利用了动物探新的本能, 在 14 次自主选择阶段, 实验动物探新的本能驱使动物去探索前一次未曾探索过的臂, 自主选择阶段探索的转换率反映了动物的工作记忆能力<sup>[13]</sup>。HSF1 基因缺陷鼠的转换次数较野生型鼠低, 表明 HSF1 基因缺陷小鼠工作记忆较差。

应激能损害动物的探索动机, 导致动物在陌生环境中的探索行为减少<sup>[22]</sup>, 应激还能损害动物的工作记忆<sup>[23]</sup>。HSF1 基因缺陷小鼠在生长过程不可避免地要遭遇各种应激, 缺乏了 HSF1 基因不能产生 HSPs 以保护机体免遭应激损害, 会对应激的损害表现出较高的易感性。一般认为应激损害会导致动物的情绪唤醒度增高以及焦虑水平的提高<sup>[24]</sup>, 缺乏 HSF1 基因的老鼠由于更容易受到应激的损害, 因此 HSF1 基因缺陷小鼠应表现为高情绪唤醒度和高焦虑水平。但我们的实验发现 HSF1 基因缺陷鼠不论是情绪唤醒度还是焦虑水平都较野生型小鼠低。Santos 等发现 HSF1 对于小鼠大脑的发育很重要, 缺乏 HSF1 基因的小鼠在大脑结构上存在各种改变<sup>[5]</sup>, 因此我们推测这可能是 HSF1 基因缺陷小鼠的情绪唤醒度以及焦虑水平降低的原因。应激, 特别是在发育过程中的长期慢性应激会导致抑郁症的发生<sup>[23]</sup>, 很多研究表明糖皮质激素受体与应激所致的抑郁症之间存在密切联系<sup>[25,27]</sup>。而 HSF1 与糖皮质激素受体之间存在复杂的交互关系<sup>[28]</sup>, 糖皮质激素受体的激活既能促进 HSF1 的表达<sup>[29]</sup>, 也可能抑制 HSF1 的表达<sup>[30]</sup>, 而 HSF1 激活增加也可以反过来增加糖皮质激素受体的活力, 促进糖皮质激素受体介导的基因表达<sup>[31]</sup>, 这两者之间的关系目前仍未研究清楚。我们的实验结果表明 HSF1 基因缺陷小鼠的行为模式如探索动机缺乏、工作记忆受损和抑郁症的动物模型有很多相似之处, 我们认为, HSF1 基因缺陷小鼠可能是一个自发性抑郁症的动物模型, 但有待进一步的研究证实。

本研究只对雄性的成年 HSF1 基因缺陷小鼠的行为进行了观察, 雌性 HSF1 基因缺陷小鼠是否存在同样的现象, 这种行为改变是否伴随着个体的发育过程而逐渐出现, 以及这些行为的改变的具体生物学机制均有待于进一步的研究和证实。

## 参 考 文 献

- Morimoto R I, Sarge K D, Abravaya K. Transcriptional regulation of heat shock genes. A paradigm for inducible genomic responses. *J Biol Chem*, 1992, 267(31): 21987 ~ 21990
- Jaattela M. Heat shock proteins as cellular lifeguards. *Annals of medicine*, 1999, 31(4): 261 ~ 271
- Morimoto R I. Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators. *Genes & development*, 1998, 12(24): 3788 ~ 396
- Xiao X, Zuo X, Davis A A, et al. HSF1 is required for extra-embryonic development, postnatal growth and protection during inflammatory responses in mice. *The EMBO journal*, 1999, 18(21): 5943 ~ 5952
- Santos S D, Saraiva M J. Enlarged ventricles, astrogliosis and neurodegeneration in heat shock factor 1 null mouse brain. *Neuroscience*, 2004, 126(3): 657 ~ 663
- Lahdesmaki J, et al. Behavioral and neurochemical characterization of alpha(2A) - adrenergic receptor knockout mice. *Neuroscience*, 2002, 113(2): 289 ~ 299
- Burne T H, et al. Behavioural characterization of vitamin D receptor knockout mice. *Behavioural brain research*, 2005, 157(2): 299 ~ 308
- Ader D N, Johnson S B, Huang S W, et al. Group size, cage shelf level, and emotionality in non - obese diabetic mice: impact on onset and incidence of IDDM. *Psychosomatic medicine*, 1991, 53(3): 313 ~ 321
- Wu D X, Yao S Q, Dai X Y, et al. Chinese Hamster emotionality rating scale. *Acta of Hunan Medical University*, 1999, 24(5): 403 ~ 406  
(吴大兴, 姚树桥, 戴晓阳, 等. 中国地鼠情绪唤醒水平评定量表的制定. 湖南医科大学学报, 1999, 24(5): 403 ~ 406)
- Dumont M, Strazielle C, Staufienbiel M, et al. Spatial learning and exploration of environmental stimuli in 24 - month - old female APP23 transgenic mice with the Swedish mutation. *Brain research*, 2004, 1024(1 - 2): 113 ~ 121
- Chauhan A K, Moretti F A, Iaconcig A, et al. Impaired motor coordination in mice lacking the EDA exon of the fibronectin gene. *Behavioural brain research*, 2005, 161(1): 31 ~ 38
- Barnett S A. *The Rat: a Study in Behaviour*. Aldine Publishing Co, Chicago, 1963. 103 ~ 105
- Gerlai R. A new continuous alternation task in T - maze detects hippocampal dysfunction in mice. A strain comparison and lesion study. *Behavioural brain research*, 1998, 95(1): 91 ~ 101
- Chen G H, Wang Y J, Zhang L Q, et al. Age - and sex - related disturbance in a battery of sensorimotor and cognitive tasks in Kunming mice. *Physiology & behavior*, 2004, 83(3): 531 ~ 541
- Golub M S, Germann S L. Long - term consequences of developmental exposure to aluminum in a suboptimal diet for growth and behavior of Swiss Webster mice. *Neurotoxicology and teratology*, 2001, 23(4): 365 ~ 372
- Lim R, Zaheer A, Khosravi H, et al. Impaired motor performance and learning in glia maturation factor - knockout mice. *Brain Research*, 2004, 1024(1 - 2): 225 ~ 232

- 17 Hemsley K M, Hopwood J J. Development of motor deficits in a murine model of mucopolysaccharidosis type IIIA (MPS - IIIA). *Behavioural brain research*, 2005, 158(2): 191 ~ 199
- 18 Renner M J, Bennett A J, White J C. Age and sex as factors influencing spontaneous exploration and object investigation by preadult rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of comparative psychology*, 1992, 106(3): 217 ~ 227
- 19 Genaro G, Schmidek W R. Exploratory Activity of Rats in Three Different Environments. *Ethology*, 2000, 106(9): 849 ~ 859
- 20 Jardim M C, Guimaraes F S. Role of glutamate ionotropic receptors in the dorsomedial hypothalamic nucleus on anxiety and locomotor behavior. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 2004, 79(3): 541 ~ 546
- 21 Ruarte M B, Orofino A G, Alvarez E O. Hippocampal histamine receptors and conflictive exploration in the rat: studies using the elevated asymmetric plus - maze. *Brazilian journal of medical and biological research*, 1997, 30(12): 1451 ~ 1461
- 22 Pistovcakova J, Makatsori A, Sulcova A, et al. Felbamate reduces hormone release and locomotor hypoactivity induced by repeated stress of social defeat in mice. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 2005, 15(2): 153 ~ 158
- 23 Sandstrom N J. Sex differences in the long - term effect of preweaning isolation stress on memory retention. *Hormones and behavior*, 2005, 47(5): 556 ~ 562
- 24 Adamec R, Walling S, Burton P. Long - lasting, selective, anxiogenic effects of feline predator stress in mice. *Physiology & behavior*, 2004, 83(3): 401 - 410
- 25 Tafet G E, Smolovich J. Psychoneuroendocrinological studies on chronic stress and depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004, 1032: 276 ~ 278
- 26 Sher L. Cortisol and recurrent depressive episodes. *General hospital psychiatry*, 2004, 26(3): 241 ~ 242
- 27 Boyle M P, Brewer J A, Funatsu M, et al. Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression - like changes in adrenal axis regulation and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(2): 473 ~ 478
- 28 Li D, Sanchez E R. Glucocorticoid receptor and heat shock factor 1: novel mechanism of reciprocal regulation. *Vitamins and hormones*, 2005, 71: 239 ~ 262
- 29 Xiao N, DeFranco D B. Overexpression of unliganded steroid receptors activates endogenous heat shock factor. *Molecular endocrinology*, 1997, 11(9): 1365 ~ 1374
- 30 Wadekar S A, Li D, Periyasamy S, et al. Inhibition of heat shock transcription factor by GR. *Molecular endocrinology*, 2001, 15(8): 1396 ~ 1410
- 31 Jones T J, Li D, Wolf I M, et al. Enhancement of glucocorticoid receptor - mediated gene expression by constitutively active heat shock factor 1. *Molecular endocrinology*, 2004, 18(3): 509 ~ 520

## Behavioral Characterization of HSF1 Knockout Male Mice

Zhu Xiongzhaoy, Cheng Ming, Peng Min, Yao Shuqiao

(*Clinical Psychological Research Center, Second XiangYa Hospital, Central South University, Changsha 410011, China*)

### Abstract

**Introduction** Past research has indicated that the heat shock factor (HSF) family mediates the induction of heat shock proteins in response to various types of stress. HSF1 is the primary factor controlling the stress - inducible expression of HSP genes. The aim of the present study was to examine behavioral phenotype of HSF1 knockout male mice (HSF1  $-/-$  mice).

**Methods** The behavior of HSF1  $-/-$  mice was compared to those of a wild - type control in a series of experimental tests and conditions, including: (1) emotionality rating scale, (2) elevated plus maze, (3) open field test, (4) simple maze test, (5) T - maze continuous alternation task (T - CAT), (6) bridge walking, and (7) wire suspension test.

**Results** We find that HSF1  $-/-$  mice: (1) had significantly lower emotionality rating scores, (2) spent a greater amount of time in the open arms of the elevated plus maze, (3) were less active in both open field test and simple maze test, and (4) showed impaired working memory as assessed by the T - CAT. There were no significant effects of genotype on the scores from the bridge walking and wire suspension test.

**Conclusions** These findings suggest that HSF1  $-/-$  mice possess impaired motor exploratory motivation, and HSF1  $-/-$  mice possess lower anxiety levels. At the same time, HSF1  $-/-$  mice that have impaired working memory do not appear to affect locomotive ability.

**Key words** behavioral phenotype, HSF1, mouse, gene.