



## Antidepressant-Like Activity of 5-Aza-2-Deoxycytidine Mediated by Group-II mGluRs in Prenatally Stressed Offspring

Lin ZHANG <sup>1,2</sup>, Jun-Li ZHANG <sup>1</sup>, Tian-Wei LIN <sup>1</sup>, Hui-Ping ZHANG, Xiao-Xiao ZHANG <sup>1</sup>, Qian SU, Yong LU <sup>3</sup>, Yan-Jun CAO <sup>1</sup>, Hui LI <sup>3</sup>, Jia NING <sup>3</sup> & Zhong-Liang ZHU <sup>1,2</sup> \*

<sup>1</sup> Key Laboratory of Resource Biology and Biotechnology in Western China (Northwest University), Ministry of Education, Xi'an 86-710069, PR China

<sup>2</sup> Biomedicine Key Laboratory of Shaanxi Province, College of Life Science, Northwest University, Xi'an 86-710069, PR China

<sup>3</sup> Department of Neonatology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 86-710061, PR China

**SUMMARY.** The aim of this study was to investigate the antidepressant activity of 5-aza-2'-deoxycytidine (5-azaD) in the hippocampus in a rat depression model. To develop the model, chronic unpredictable stress stimuli and single housing were used to induce depression in rats. Behavior changes in rats were detected using the forced swimming test and sucrose preference test. RT-PCR was used for the quantitative analysis of metabotropic glutamate receptor 2 (mGluR2) and 3 (mGluR3). Bisulphite sequencing was used to observe DNA methylation levels of mGluR-2 and -3. Compared with that in the model group, the rat behavior evaluation improved significantly in the 5-azaD group. Additionally, Bisulphite sequencing showed reduced DNA methylation levels of mGluR-3. Hippocampal mGluR-2 and -3 mRNA levels were up-regulated. 5-azaD can effectively control the symptoms of depression in rats. Its mechanism of action may be associated with decreased expression levels of mGluR-2 and -3 mRNA in hippocampal tissues.

**RESUMEN.** El objetivo de este estudio fue investigar la actividad antidepresiva de 5-aza-2'-deoxycitidina (5-azaD) en el hipocampo en un modelo de depresión de rata. Para desarrollar el modelo se utilizaron estímulos de estrés crónico e impredecible y alojamiento individual para inducir la depresión en ratas. Los cambios de comportamiento en ratas se detectaron mediante la prueba de natación forzada y la prueba de preferencia de sacarosa. Se usó RT-PCR para el análisis cuantitativo de los receptores de glutamato metabotrópico 2 (mGluR2) y 3 (mGluR3). La secuenciación de bisulfito se usó para observar los niveles de metilación de ADN de mGluR-2 y -3. En comparación con el grupo modelo, la evaluación del comportamiento de las ratas mejoró significativamente en el grupo de 5-azaD. Además, la secuenciación de bisulfito mostró niveles reducidos de metilación de ADN de mGluR-3. Los niveles de mRNA de mGluR-2 y -3 de hipocampo se regularon positivamente. 5-azaD puede controlar eficazmente los síntomas de la depresión en ratas. Su mecanismo de acción puede estar asociado con niveles de expresión disminuidos de ARNm de mGluR-2 y -3 en tejidos del hipocampo.

**KEY WORDS:** 5-aza-2'-deoxycytidine (5-azaD), depression, mGluR2, mGluR3, prenatal stress, DNA methylation.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* zlzhu@xjtu.edu.cn