

## Plan Overview

---

*A Data Management Plan created using DMPTool*

**DMP ID:** <https://doi.org/10.48321/D1AF9927AF>

**Title:** Estudo da mutagênese mitocondrial induzida por peróxido de hidrogênio e metil-metanosulfonato em fibroblastos de camundongos

**Creator:** Lucas Hardman - **ORCID:** [0000-0003-2871-1202](https://orcid.org/0000-0003-2871-1202)

**Affiliation:** Universidade de São Paulo ([www5.usp.br](http://www5.usp.br))

**Principal Investigator:** Lucas Hardman

**Data Manager:** Lucas Hardman

**Project Administrator:** Nadja Cristiina de Souza Pinto

**Funder:** São Paulo Research Foundation ([fapesp.br](http://fapesp.br))

**Funding opportunity number:** 2021/11123-2

**Grant:** 2021/11123-2

**Template:** Digital Curation Centre (português)

### **Project abstract:**

A mitocôndria é uma organela presente na maioria dos eucariotos que atua em processos de geração de energia, sendo fundamental para a homeostase celular. O DNA mitocondrial (mtDNA) codifica 37 genes, incluindo 2 RNAs ribossômicos, RNAs transportadores e 13 polipeptídeos, componentes de 4 dos cinco complexos proteicos da fosforilação oxidativa. Mutações somáticas neste genoma acumulam-se em câncer e envelhecimento normal em mamíferos, o que mostra a importância de manter a sua integridade. Em estudos com diferentes organismos, constatou-se que o mtDNA apresenta taxas de mutações maiores que o DNA nuclear, mas as causas e o padrão mutagênico deste fenômeno não foram completamente elucidadas. A teoria mitocondrial do envelhecimento propõe que a proximidade entre o mtDNA e a cadeia transportadora de elétrons deixa o genoma mitocondrial mais exposto a espécies oxidantes, e este acumularia mutações com o passar do tempo, resultando em organelas disfuncionais. Neste modelo, oxidantes gerados durante o transporte de elétrons são considerados os principais agentes mutagênicos endógenos do mtDNA. Entretanto, vários resultados recentes não encontraram o padrão mutagênico previsto para lesões oxidativas e não corroboram essa teoria. Por

outro lado, estudos com camundongos transgênicos expressando DNA polimerase gama (Pol  $\gamma$ ) com atividade exonuclease deficiente (denominados mutator mice), demonstraram que os erros replicativos podem gerar acúmulo expressivo de mutações de ponto e deleções no mtDNA, resultando em um fenótipo de envelhecimento precoce e diminuição da expectativa de vida. A importância de Pol  $\gamma$  nas mutações originadas no processo replicativo foi demonstrada, porém seu papel na mutagênese induzida por lesões ainda não foi investigado. Além disso, recentemente foi demonstrada a presença de DNA polimerase beta (Pol  $\beta$ ) na mitocôndria, sendo provável que atue no reparo por excisão de bases no mtDNA. Por isso propomos investigar a mutagênese no mtDNA induzida por lesões e a participação de Pol  $\gamma$  e Pol  $\beta$  nesse processo. O estudo será feito com fibroblastos primários de camundongos C57/B16 do tipo selvagem; selvagem com expressão de Pol  $\beta$  diminuída e Pol  $\gamma$  exonuclease deficientes (derivadas de mutator mice). As células serão expostas a doses sub-letais de duas genotoxinas: peróxido de hidrogênio e metil-metanosulfonato, que geram bases oxidadas e alquiladas, respectivamente. Para cada tratamento serão medidas: i) a formação de lesões e as taxas de reparo, utilizando Long-range qPCR ; ii) número de cópias de mtDNA, utilizando ddPCR; iii) taxa de mutação, utilizando Random Mutation Capture Assay ; iv) os tipos de mutação, utilizando sequenciamento automático método Sanger.

**Start date:** 07-01-2021

**End date:** 01-01-2024

**Last modified:** 04-22-2024

**Copyright information:**

The above plan creator(s) have agreed that others may use as much of the text of this plan as they would like in their own plans, and customize it as necessary. You do not need to credit the creator(s) as the source of the language used, but using any of the plan's text does not imply that the creator(s) endorse, or have any relationship to, your project or proposal

---

# Estudo da mutagênese mitocondrial induzida por peróxido de hidrogênio e metil-metanosulfonato em fibroblastos de camundongos

Lesões e reparo de mtDNA

Mutagenese de mtDNA

Question not answered.

Arquivos de texto descritivos

De acordo com os seguintes Anexos da Portaria FAPESP PR n. 77/2022:

Anexo IV - Política para Propriedade Intelectual da FAPESP (Válida a partir de 17/02/2022) e Anexo VIII - Política para Acesso Aberto às Publicações Resultantes de Auxílios e Bolsas FAPESP

De acordo com os seguintes Anexos da Portaria FAPESP PR n. 77/2022:

Anexo IV - Política para Propriedade Intelectual da FAPESP (Válida a partir de 17/02/2022) e Anexo VIII - Política para Acesso Aberto às Publicações Resultantes de Auxílios e Bolsas FAPESP

Question not answered.

Question not answered.

Question not answered.

Question not answered.

Sim, sempre de acordo com os seguintes Anexos da Portaria FAPESP PR n. 77/2022:

Anexo IV - Política para Propriedade Intelectual da FAPESP (Válida a partir de 17/02/2022) e Anexo VIII - Política para Acesso Aberto às Publicações Resultantes de Auxílios e Bolsas FAPESP

Apenas nos casos previstos nos seguintes Anexos da Portaria FAPESP PR n. 77/2022:

Anexo IV - Política para Propriedade Intelectual da FAPESP (Válida a partir de 17/02/2022) e Anexo VIII - Política para Acesso Aberto às Publicações Resultantes de Auxílios e Bolsas FAPESP

Nadja Cristina de Souza Pinto e Lucas Hardman

Os recursos necessários já foram disponibilizados por CAPES/PROEX, Processo 88887.644859/2021-00, início 09/2021, término: 03/2022; e FAPESP/regular, Processo 2021/11123-2, início 04/2022, término: 03/2024

---