

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 40204 Düsseldorf
Dekanat der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

An alle
hauptamtlichen Professoren/innen
und Privatdozenten/innen
des Faches Biologie der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche
Fakultät

Dekanat

Promotionsangelegenheiten

Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0)211 81 15092
E-Mail: promotionmnf@hhu.de

12.11.2024

Promotionsverfahren von **Frau M.Sc. Jenny Minh An Khuong**
Auslage der Dissertation und Gutachten sowie Termin der mündlichen Prüfung
Anlage: Einseitige Zusammenfassung der Dissertation

Sehr geehrte Damen und Herren,

in dem oben genannten Promotionsverfahren wird die Annahme der Dissertation

Pop4, a novel gene for diabetes mellitus impacting beta cell function and survival in mice

von den Berichterstattenden Prof. Dr. H. Al-Hasani und Dr. B. Belgardt beantragt. Sie kann zusammen mit den Gutachten in der Zeit

vom 29.11.2024 bis 10.12.2024

eingesehen werden. Bitte wenden Sie sich zur Einsicht an das Promotionsbüro (promotionmnf@hhu.de).

Einsprüche gegen diese Dissertation können nur zwei Tage nach der vorgenannten Frist geltend gemacht werden. Erfolgt kein Einspruch, so gilt die Dissertation als angenommen (§ 7 Ziffer (5) PO).

Sofern die Dissertation angenommen wird, findet die mündliche Prüfung am

13.12.2024 um 10:30 Uhr

im **Raum 26.24.U1.014** statt. Als Prüferinnen bzw. Prüfer sind vorgesehen:
Prof. Dr. E. Lammert, Prof. Dr. S. Prömel und Juniorprof. Dr. W. Hoyer.

Die Öffentlichkeit ist bei der Befragung nicht zugelassen.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

Amina Diekmann

***Pop4*, a novel gene for diabetes mellitus impacting beta cell function and survival in mice**

(Jenny Minh-An Khuong)

Pancreatic beta cells play a key role in the pathogenesis of diabetes mellitus, as the loss of beta cell mass through shared mechanisms is common to both type 1 and type 2 diabetes mellitus. Previously, *Pop4* emerged as a candidate gene underlying the peak region of *Nbg7p*, a quantitative trait locus for blood glucose and insulin secretion in a backcross of diabetes susceptible and resistant mice. Transcription of *Pop4* was positively correlated with insulin gene expression in both an *in vitro* beta cell culture model and human pancreatic islets, suggesting a role for the gene in insulin production. POP4 is canonically described as a subunit of the ribonuclease P and MRP (RNaseP/MRP), which is involved in the maturation of tRNA and rRNA, in the regulation of histone variant 3.3 chromatin assembly and homology-directed DNA damage response. To this end, the aim was to explore the beta-cell autonomous role of *Pop4* in insulin synthesis function and further beta-cell plasticity for the first time in an *in vivo* mouse model.

Here, the novel beta cell-specific *Pop4* knockout mouse (*Pop4* β KO) with deletion of exons 4 and 5 develops diabetes mellitus in early adulthood independent of sex due insulin deficiency and a gradual loss of beta cell mass. A high-fat diet induced insulin resistance did not exacerbate beta-cell failure despite elevated circulating plasma insulin levels in female mice. Analysis of glucose-stimulated insulin secretion *in vivo* and *ex vivo* in isolated pancreatic islets revealed a defect in insulin secretion that preceded the onset of hyperglycemia and corroborating an early prediabetic state of *Pop4* β KO mice. Histological studies of prediabetic pancreatic islets revealed impaired insulin production and maturation accompanied by an increased abundance of phosphorylated histone H2A.X as a DNA damage repair marker. The islet transcriptome in the prediabetic state suggests processes mediating beta-cell failure due to apoptosis and senescence through significantly increased gene expression of *p53* and *p21*. With respect to the described functional roles of POP4 in tRNA and rRNA processing, the protein synthesis appears to be unaffected in *Pop4* β KO mice, possibly by a compensation through overexpression of the RNase P/MRP subunits *Pop1* and *Rpp30*. Taken together, these data demonstrate a novel, critical role for POP4 in beta cell function and survival.