

Czynnik odpowiedzi na surowicę (SRF) jest głównym czynnikiem transkrypcyjnym, który reguluje ekspresję genów w odpowiedzi na pobudzenie neuronalne w dorosłym mózgu. SRF i jego koaktywatory- MKL regulują procesy związane z wczesnym rozwojem neuronów. Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazują związek między występowaniem zmian pojedynczych nukleotydów (SNP) w *MKL1/2* u ludzi, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób neurorozwojowych związanych z nieprawidłowościami w procesie dojrzewania neuronów. Wpływ SRF i MKL na rozwój drzew i kolców dendrytycznych pozostaje wciąż słabo zbadany. Przedstawione wyniki wykazują, że usunięcie SRF na wczesnych etapach rozwoju postnatalnego mysich neuronów *in vitro* prowadzi do zmniejszenia liczby i całkowitej długości dendrytów, a także spadku złożoności drzewa dendrytycznego. W neuronach pozbawionych SRF zaobserwowano obniżoną gęstość kolców dendrytycznych oraz zwiększoną liczbę kolców niedojrzałych. Zbadano także wpływ SNP w genach kodujących *MKL* na funkcję białek w neuronach *in vitro*. Przeanalizowano ich subkomórkową lokalizację, zdolność do aktywacji transkrypcji oraz wpływ na dojrzewanie drzewa dendrytycznego. Udowodniono, że nadprodukcja MKL aktywuje transkrypcję zależną od SRF, indukowaną przez BDNF, oraz powoduje wzrost złożoności drzewa dendrytycznego *in vitro*. Ponadto, pokazano które SNP występujące w *MKL1/2* powodują zaburzenia ich funkcji. Zbadano również wpływ wyciszenia SRF na rozwój ludzkich komórek nerwowych wyprowadzonych z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych. Neurony powstające z neuralnych komórek macierzystych, w których wyciszono SRF z użyciem shRNA, wykazywały wzrost liczby dendrytów podstawnych.

Podsumowując, obniżenie poziomu SRF i obecność SNP w *MKL* prowadzi do zaburzeń struktury neuronów podczas rozwoju *in vitro*. Podobne zmiany w budowie neuronów są często obserwowane w zwierzęcych modelach chorób neurorozwojowych.

Serum Response Factor (SRF) is a key transcription factor that regulates gene expression in the adult brain in response to neuronal stimulation. Recent findings reveal the role of SRF and MKL in prenatal neuronal cell development. Despite this knowledge, the role of SRF and MKL in postnatal neuronal development remains poorly understood. Studies indicate a link between single nucleotide changes (SNP) in *MKL1/2* an elevated risk of neurodevelopmental diseases associated with abnormalities in the process of neuronal maturation.

The influence of SRF and MKL on development of dendritic trees and spines in neurons is still poorly studied. The results presented in this thesis show that deletion of the SRF during early postnatal development *in vitro* decreases the number and total length of dendrites and reduces dendritic tree complexity. Neurons lacking SRF also exhibit a lower density of dendritic spines and an increased number of immature spines.

Additionally, the study investigated the influence of SNP in *MKL*, identified in humans, on their protein function in neurons *in vitro*. The subcellular localization of the proteins, their ability to activate transcription, and their effect on dendritic tree maturation were analyzed. Results demonstrate that overexpression of MKLs, influenced by BDNF, alters their neuronal localization, activates SRF-dependent transcription, and increases the complexity of the dendritic tree *in vitro*. Moreover, we identified SNP in *MKL1/2* that disrupted their function.

The study was extended with the analysis of the development of human neuronal cells obtained by differentiation from induced pluripotent stem cells. Neurons arising from neural stem cells where SRF was silenced using shRNA exhibited an increase in the number of basal dendrites.

In conclusion, the downregulation of the SRF and SNP in *MKL* contributes to abnormalities in the neuronal structure during development *in vitro*. These morphological changes are often observed in animal models of neurodevelopmental diseases.