

GATA4基因表达调控在心肌肥厚和心力衰竭中的研究进展

郝文跃¹, 崔英华^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院心内科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年7月15日; 录用日期: 2022年8月10日; 发布日期: 2022年8月17日

摘要

心肌肥厚(Cardiac hypertrophy, CH)是心力衰竭(Heart failure, HF)前的重要病理改变,其具体机制的研究对心衰的治疗和预防有着重要的意义。GATA4是转录因子GATA家族的重要一员,目前研究已经证实,它对心肌肥厚的进程有着重要的影响。本文主要综述转录因子GATA4在CH和HF进程中调节机制的研究进展。

关键词

心力衰竭, 心肌肥厚, GATA4

Research Progress on the Correlation and Molecular Mechanism of GATA4 Gene Expression Regulation and Heart Failure

Wenyue Hao¹, Yinghua Cui^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jul. 15th, 2022; accepted: Aug. 10th, 2022; published: Aug. 17th, 2022

Abstract

Cardiac hypertrophy (CH) is an important pathological change before Heart failure (HF), and the

*通讯作者。

study of its specific mechanism is of great significance for the treatment and prevention of Heart failure. GATA4 is an important member of the GATA family of transcription factors, and it has been confirmed that GATA4 plays an important role in the process of cardiac hypertrophy. This review focuses on the regulatory mechanism of GATA4 in CH and HF processes.

Keywords

Heart Failure, Cardiac Hypertrophy, GATA4

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心肌肥厚(Cardiac hypertrophy, CH)是指心脏响应于各种应激和刺激的心脏重塑,其特征在于心肌细胞大小的增加和心室壁的增厚[1]。CH是心脏维持正常心脏效率和功能的适应性反应。然而,长期和持续的病理性CH是有害的,并可在其进一步发展导致心力衰竭(Heart failure, HF) [2]。HF是全球死亡的主要原因,严重威胁着人们的生命健康,对家庭和社会产生了巨大的经济负担[3]。因此对于CH机制的研究有着重大的意义,值得庆幸的是目前的研究表明,CH多数情况下是可逆的,直到它达到一个不明确的临界点,从那里它可能会发展为HF [4]。为了更好地了解CH的发展和向心力衰竭的转变,研究者们正在对调节这些过程的基因和蛋白质进行着广泛的研究。目前,CH的具体机制仍没有被发现,但是越来越多的研究表明,转录因子GATA4在CH中起着非常关键的作用,多种调节因子可通过抑制或增强GATA4的活性来改变CH的进程[5]。本文将围绕转录因子GATA4相关分子调节机制在CH和HF中的作用进行综述。

2. GATA4与GATA家族

GATA家族是一种含有锌指蛋白的转录因子,在整个进化过程中高度保守,广泛存在于动物、植物和真菌中。该家族由6个成员(GATA1-6)组成,并被分为两个亚组,第一个亚组包括GATA1/2/3,主要在造血和中枢神经系统中表达,第二亚组包括GATA4/5/6,主要在心血管系统中表达[6]。其中,GATA4是在所有心脏细胞(包括心肌细胞、心脏内皮细胞和心脏成纤维细胞)的所有阶段表达的主要GATA成员,其突变不仅与先天性心脏病发病具有密切关系[7] [8],在成人CH中同样也发挥着重要的作用[5]。GATA4除了在CH中发挥确定的作用外,还对心肌细胞的存活和抗凋亡信号具有调节作用,在心脏毒性化疗药物阿霉素(Doxorubicin, DOX)对心肌细胞的损伤模型中,GATA4的过表达可增加心肌细胞的存活[5]。此外,GATA4可调节心肌细胞中抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,并被证明与促红细胞生成素诱导的对小鼠心脏缺血/再灌注损伤的心脏保护作用有关[9]。

3. GATA4通过翻译后化学修饰调节对CH和HF的影响

GATA4蛋白功能可以被酶通过翻译后过程进行修饰,在心肌肥大和HF期间,心脏中GATA4翻译后修饰会发生改变。根据目前各项相关研究表明,GATA4的翻译后修饰包括乙酰化、磷酸化、甲基化和SUMO化等。

GATA4乙酰化是最常见的一种化学修饰被,它可以通过提高其与DNA结合效率和转录活性来调节

CH, 组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT) p300 是目前研究最多的有关 CH 的正向调节因子, 它对 GATA4 的乙酰化是诱导肥大基因转录、CH 和 HF 发展所必需的[9] [10]。p300 可通过与 GATA4 的物理作用诱导特定赖氨酸残基的乙酰化[11]。Takaya 等[12]通过突变分析发现了 4 个赖氨酸残基(K311、K318、K320、K322)为 p300 主要乙酰化靶点, 这 4 个赖氨酸同时发生突变, 可使 p300 诱导的 GATA4 乙酰化完全失去作用, 从而抑制 GATA4 过表达诱导的 CH, 这表明通过调节 GATA4 的转录活性有希望成为治疗 HF 的新策略[11] [12]。另有研究表明 P300/CBP 可在赖氨酸残基 K313 上乙酰化 GATA4, 调控 GATA4 的稳定性和转录活性[13]。Zhou 等[14]研究发现在心肌细胞中, P300 可通过调节组蛋白 H3K4、H3K9 和 H3K27 的 GATA4 启动子乙酰化水平, 在 GATA4 转录过程中发挥不可替代的作用。

转录因子的乙酰化也受组蛋白去乙酰化酶的调控。与 HAT 作用相反, 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)介导组蛋白去乙酰化。一项研究发现大多数与 CREB 结合蛋白(CREB binding protein, CBP)共同免疫沉淀的 GATA4 几乎被 HDAC1 清除, 表明了 HDAC1 可破坏 CBP 介导的 GATA4 乙酰化, 从而发挥去乙酰化作用[12]。Yamamura 等[15]在一项研究中首次发现去乙酰化酶(Sirtuin, Sirt) 7 通过调节 GATA4 在肥大刺激下的转录活性, 促进 GATA4 的去乙酰化并抑制 CH, Lys-311 是 GATA4 对 Sirt7 去乙酰化的主要靶点, 表明 Sirt7 可能是抑制 CH 和 HF 的一个潜在药理靶点。目前, 有关乙酰化及去乙酰化调节 GATA4 转录活性的许多详细调控机制还未被发现, 有待继续探索, 但二者在 CH 和 HF 的过程中都发挥着重要作用这一点是明确的。

肥大刺激诱导的 GATA4 转录活性与 GATA4 磷酸化也有着密切的关系, 在 GATA4 蛋白序列中存在着糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)和 p38 丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等 7 个可能被酶修饰的磷酸化位点[10]。根据目前的研究 MAPK 级联在介导肥大反应的过程中发挥了非常关键的作用[16], MAPK 信号级联可通过直接磷酸化来调节 GATA4, 丝氨酸 105 (serine 105, S105)是 GATA4 磷酸化的主要位点。在心肌细胞中, S105 磷酸化主要受 ERK1/2 调控。MEK1-ERK1/2 信号通路可通过 S105 直接磷酸化 GATA4, 来调节心肌细胞肥大生长的分子途径, 从而增强 DNA 结合和转录活性[17]。在一项有关纯合子 GATA4 S105 突变成丙氨酸(GATA4 with a mutation at serine-105 to alanine, GATA4 S105A)的小鼠体内研究中, 进一步发现 GATA4 在心肌细胞磷酸化的重要性, 该研究表明体内 GATA4 的磷酸化对激活 ERK1/2 诱导的肥厚反应及对压力超负荷的正常补偿都是必不可少的[18]。最近有研究发现, 在血管紧张素 II (Angiotensin II, AngII)诱导的高血压模型中, GATA4 S105 磷酸化缺失可导致偏心性左心室肥厚和心功能失代偿, 从而进一步验证 GATA4 磷酸化在 CH 过程中的重要性; 此外, 他们还发现无论是在体内还是离体心肌细胞中, 促纤维化基因的表达都依赖于 GATA4 S105 的磷酸化[19]。这些结果表明在 S105 位点 GATA4 磷酸化对于完全激活成人心脏的肥厚反应至关重要, 有可能成为逆转 CH 治疗心衰的一个新的药理靶点。

4. GATA4-NKX2-5 的相互作用通过小分子物质靶向调节对 CH 和 HF 的影响

NKX2-5 是转录因子 GATA4 的一个关键辅助因子, GATA4 和 NKX2-5 相互作用是牵张刺激 CH 的必要条件, 对 CH 的预防和逆转有着重要的意义。Kinnunen 等[20]采用基于片段的筛选、药效团搜索和报告基因检测转录协同作用等研究方法对小分子物质进行筛选、鉴定和优化, 最终鉴定了 4 个小分子家族, 它们可以发挥抑制或增强 GATA4-NKX2-5 的转录协同作用, 其中最有效的小分子化合物是 (N-4-(diethylamino)phenyl)-5-methyl-3-phenylisoxazole-4-carboxamide, 他们将其命名为 3i-1000, 这一小分子化合物可以以剂量依赖的方式抑制 GATA4-NKX2-5 的转录协同作用[20]。在另一项实验中他们将 3i-1000 导入心肌缺血性损伤和压力超负荷的实验模型中, 观察对心脏产生的作用, 发现在 MI 后小鼠中,

3i-1000对左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和短轴缩短率(fractional shortening, FS)具有明显的改善效果,减轻了心肌结构的改变。在 AngII 介导的高血压大鼠实验模型中,该化合物还改善了大鼠的心功能。此外,用 3i-1000 分别通过心肌内或静脉内注射载有 3i-1000 的微颗粒和纳米颗粒,均可减少由心肌梗塞和局部缺血诱导的心脏基因表达的上调,证明了靶向 GATA4-NKX2-5 相互作用的小分子物质在促进 MI 和其他心脏损伤后心肌修复方面具有巨大潜力[21]。与抑制或激活 GATA4-NKX2-5 相互作用一致,在心肌细胞培养中,这些小分子化合物可增强或抑制内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)和苯肾上腺素(phenylephrine, PE)诱导的心房钠尿肽(Atrial natriuretic peptide, ANP)和脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)基因表达,其中,抑制性化合物 3i-1000 还可显著降低机械性拉伸引起的肥大性生长,在心肌细胞中表现为细胞大小改变以及对机械性拉伸反应中 ANP 和 BNP mRNA 水平的增加[10],表明了它对 CH 过程可能产生着重要影响。此外,他们还发现无论在体外和体内,3i-1000 都可抑制 DOX 的心脏毒性[22],从而起到保护心脏的作用。在最近的一项研究中他们发现化合物 3i-1000 和它的衍生物 3i-1103 可作为心房和心室差异性基因表达的调节因子,通过进一步分析表明,这一作用的实现是由于 GATA4-NKX2-5 抑制化合物中的一个含有乙酰赖氨酸样结构域的亚类可促进心室肌细胞的形成。他们通过 BioID (Biotin identification)分析了 GATA4 和 NKX2-5 的蛋白质相互作用,发现 GATA4 和溴结构域蛋白 4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4)之间存在广泛的相互作用[23];在此基础上,用 3i-1000 和 BET (bromodomain and extraterminal domain)溴域抑制剂(+)-JQ1 相结合处理的基因分析报告,证实了 GATA4 和 BRD4 协同调控心室的特异性基因表达[23]。以上结果表明,小分子物质通过靶向调节 GATA4-NKX2-5 的相互作用在保留心脏的收缩功能和防止心肌的不良肥厚等方面发挥了重要作用,为 HF 新治疗方案的研发提供了理论依据。

5. GATA4 通过调节染色质重塑 CH 和 HF 的影响

在 HF 过程中,染色质重塑要先于转录和结构改变。局部染色质环境改变在 CH 的调节中发挥着重要作用,这与一些染色质调节因子有关[24]。Mehte 等[25]此前发现黑色素瘤细胞中小眼畸形相关转录因子 (Microphthalmia-Associated Transcription Factor, MITF) 与 SWI/SNF (switching defective/sucrose non-fermenting)染色质重塑复合物核心催化亚基(BRG1)相互作用,可促进 MITF 靶基因的表达;他们将这一发现进一步引申到了心肌细胞中,通过检测心肌细胞中 MITF 和 SWI/SNF 复合体 BRG1 亚单位之间的相互作用,发现在肥大心肌细胞中,二者相互协同调节促肥大转录因子 GATA4 的表达。另一个与心脏转录因子 GATA4 相互作用激活心脏基因转录的染色质调节因子是 Baf60c (BRG1/BRM-associated factor 60c) [26] [27]。Baf60c 是 ATP 依赖的 SWI/SNF 染色质重塑复合物心脏特异性亚基, Xin Sun 等[28]通过条件性敲除不同发育阶段小鼠胚胎心脏和出生后心脏中的 Baf60c,使用光学投影断层扫描(Optical projection tomography, OPT)图像观察到 Baf60c 缺失的小鼠胚胎心脏虽然外部尺寸与野生型相似但心室腔发生了扩大并且心室壁变薄,进一步对胚胎心脏的横切面进行 HE 染色后,观察到与野生型相比 Baf60c 缺失的小鼠胚胎心脏横切面的 HE 染色显示心肌变薄、心室间隔缺损以及小梁紊乱和减少,对心脏组织进行 Ki67 染色检测到 Baf60c 缺失的小鼠胚胎心脏中增殖心肌细胞比野生型中少,对出生后的小鼠进行解剖发现处在不同阶段 Baf60c 缺失的小鼠心脏与野生型相比出现了增大,组织学显示腔室扩张,Masson 三色染色检测到 Baf60c 缺失小鼠心肌中广泛的心肌间质纤维化,以上这些发现表明了 Baf60c 在心肌细胞增殖、心脏发育和再生过程中都发挥着非常重要的作用,对于协调调控心肌细胞基本功能特性的基因表达过程是必不可少的。此外,有研究表明,Wnt/ β -catenin/TCF7L2 激活导致全基因组活性染色质增加,并诱导转录因子-7 样蛋白 2 (Transcription factor-7 like 2, TCF7L2)募集到迄今未被识别的心脏特异性调节基因组区域,从而推动病理性心脏重构,并进一步发现 GATA4 在微调 Wnt/ β -catenin/TCF7L2 激活中发挥了作用,这一点对成人心脏稳态的维持极为关键[29]。

6. 结语与展望

总而言之, 在成人心脏中, 转录因子 GATA4 以表达程度的不同, 控制着心肌细胞结构和功能的改变, 对 CH 和 HF 的发展进程有着明确的作用。这一作用的实现往往是由 GATA4 本身或与其它心脏调控因素之间相互合作完成的。目前, 对于这些过程是如何实现的, 虽然取得了一定的成果, 但在很大程度上仍不确定。转录因子作为基因表达的中心调控因子, 它们的蛋白质-蛋白质相互作用在生物系统调控中具有至关重要的作用, 转录因子之间相互作用的调节有可能成为将来主要治疗靶点之一, 例如, 已经发现的抑制 GATA4 和 NKX2-5 基因协同激活的生物活性小分子化合物 3i-1000, 可能会成为进一步开发治疗心力衰竭药物的先导。最近研究者们又有了新的发现, GATA4 的多聚化在 CH 过程中也起到了非常重要的作用, 他们发现 p300 对 GATA4 的乙酰化可诱导 GATA4 的多聚化并激活它的 DNA 结合活性, 导致 CH, 此外, 当 GATA4 多聚化受到抑制时能够抑制 PE 诱导的心肌细胞肥大反应[30]。随着基础研究的进一步发展, 以及具有足够功效和相关特异性化合物的发现, 希望以此为基础所开发的新型药物逐渐问世, 从而来预防或逆转 CH, 改善 HF 患者的生活质量和预后。

参考文献

- [1] Liu, Y., Zhang, Q., Yang, L., *et al.* (2022) Metformin Attenuates Cardiac Hypertrophy via the HIF-1 α /PPAR- γ Signaling Pathway in High-Fat Diet Rats. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 919202. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.919202>
- [2] Nakamura, M. and Sadoshima, J. (2018) Mechanisms of Physiological and Pathological Cardiac Hypertrophy. *Nature Reviews Cardiology*, **15**, 387-407. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0007-y>
- [3] Tsao, C.W., Aday, A.W., Almarazooq, Z.I., *et al.* (2022) Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **145**, e153-e639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>
- [4] Kim, G.H., Uriel, N. and Burkhoff, D. (2018) Reverse Remodelling and Myocardial Recovery in Heart Failure. *Nature Reviews Cardiology*, **15**, 83-96. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.139>
- [5] Whitcomb, J., Gharibeh, L. and Nemer, M. (2019) From Embryogenesis to Adulthood: Critical Role for GATA Factors in Heart Development and Function. *IUBMB Life*, **72**, 53-67. <https://doi.org/10.1002/iub.2163>
- [6] Lentjes, M.H., Niessen, H., Akiyama, Y., *et al.* (2016) The Emerging Role of GATA Transcription Factors in Development and Disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **18**, e3. <https://doi.org/10.1017/erm.2016.2>
- [7] Floriani, M.A., Glaeser, A.B., Dorfman, L.E., *et al.* (2021) GATA 4 Deletions Associated with Congenital Heart Diseases in South Brazil. *Journal of Pediatric Genetics*, **10**, 92-97. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714691>
- [8] Tong, Y.-F. (2016) Mutations of NKX2.5 and GATA4 Genes in the Development of Congenital Heart Disease. *Gene*, **588**, 86-94. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.04.061>
- [9] Katanasaka, Y., Suzuki, H., Sunagawa, Y., *et al.* (2016) Regulation of Cardiac Transcription Factor GATA4 by Post-Translational Modification in Cardiomyocyte Hypertrophy and Heart Failure. *International Heart Journal*, **57**, 672-675. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-404>
- [10] Valimaki, M.J. and Ruskoaho, H.J. (2020) Targeting GATA4 for Cardiac Repair. *IUBMB Life*, **72**, 68-79. <https://doi.org/10.1002/iub.2150>
- [11] Zhou, P., He, A. and Pu, W.T. (2012) Regulation of GATA4 Transcriptional Activity in Cardiovascular Development and Disease. *Current Topics in Developmental Biology*, **100**, 143-169. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387786-4.00005-1>
- [12] Takaya, T., Kawamura, T., Morimoto, T., *et al.* (2008) Identification of p300-Targeted Acetylated Residues in GATA4 during Hypertrophic Responses in Cardiac Myocytes. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 9828-9835. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707391200>
- [13] You, W., Song, L. and Wang, K. (2018) Acetylation of GATA4 on Lysine Residue K313 Promotes Osteoblastic Cells Growth. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **46**, 269-278. <https://doi.org/10.1159/000488428>
- [14] Zhou, W., Jiang, D., Tian, J., *et al.* (2018) Acetylation of H3K4, H3K9, and H3K27 Mediated by p300 Regulates the Expression of GATA4 in Cardiocytes. *Genes and Diseases*, **6**, 318-325. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.10.002>
- [15] Yamamura, S., Izumiya, Y., Araki, S., *et al.* (2020) Cardiomyocyte Sirt (Sirtuin) 7 Ameliorates Stress-Induced Cardiac Hypertrophy by Interacting with and Deacetylating GATA4. *Hypertension*, **75**, 98-108.

- <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13357>
- [16] Rose, B.A., Force, T. and Wang, Y. (2010) Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling in the Heart: Angels versus Demons in a Heart-Breaking Tale. *Physiological Reviews*, **90**, 1507-1546. <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2009>
- [17] Liang, Q., Wiese, R.J., Bueno, O.F., *et al.* (2001) The Transcription Factor GATA4 Is Activated by Extracellular Signal-Regulated Kinase 1- and 2-Mediated Phosphorylation of Serine 105 in Cardiomyocytes. *Molecular and Cellular Biology*, **21**, 7460-7469. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.21.7460-7469.2001>
- [18] Berlo, J., Elrod, J.W., Aronow, B.J., *et al.* (2011) Serine 105 Phosphorylation of Transcription Factor GATA4 Is Necessary for Stress-Induced Cardiac Hypertrophy *in Vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 12331-12336. <https://doi.org/10.1073/pnas.1104499108>
- [19] Acosta, A.J., Rysa, J., Szabo, Z., *et al.* (2020) Phosphorylation of GATA4 at Serine 105 Is Required for Left Ventricular Remodelling Process in Angiotensin II-Induced Hypertension in Rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **127**, 178-195. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13398>
- [20] Valimaki, M.J., Tolli, M.A., Kinnunen, S.M., *et al.* (2017) Discovery of Small Molecules Targeting the Synergy of Cardiac Transcription Factors GATA4 and NKX2-5. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 7781-7798. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00816>
- [21] Kinnunen, S.M., Tolli, M., Valimaki, M.J., *et al.* (2018) Cardiac Actions of a Small Molecule Inhibitor Targeting GATA4-NKX2-5 Interaction. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 4611. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22830-8>
- [22] Karhu, S.T., Kinnunen, S.M., Tlli, M., *et al.* (2020) GATA4-Targeted Compound Exhibits Cardioprotective Actions against Doxorubicin-Induced Toxicity *in Vitro* and *in Vivo*: Establishment of a Chronic Cardiotoxicity Model Using Human iPSC-Derived Cardiomyocytes. *Archives of Toxicology*, **94**, 2113-2130. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02711-8>
- [23] Vlimki, M.J., Leigh, R.S., Kinnunen, S., *et al.* (2021) GATA-Targeted Compounds Modulate Cardiac Subtype Cell Differentiation in Dual Reporter Stem Cell Line. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, 190. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02259-z>
- [24] Han, P., Hang, C.T., Yang, J., *et al.* (2011) Chromatin Remodeling in Cardiovascular Development and Physiology. *Circulation Research*, **108**, 378-396. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.224287>
- [25] Mehta, G., Kumarasamy, S., Wu, J., *et al.* (2015) MITF Interacts with the SWI/SNF Subunit, BRG1, to Promote GATA4 Expression in Cardiac Hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **88**, 101-110. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.09.010>
- [26] Van Berlo, J.H. (2015) Chromatin Remodeling Permits Cardiac Hypertrophy to Develop. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **89**, 119-121. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.10.033>
- [27] Hota, S.K., Johnson, J.R., Verschueren, E., *et al.* (2019) Dynamic BAF Chromatin Remodeling Complex Subunit Inclusion Promotes Temporally Distinct Gene Expression Programs in Cardiogenesis. *Development*, **146**, dev174086. <https://doi.org/10.1242/dev.174086>
- [28] Sun, X., Hota, S.K., Zhou, Y.Q., *et al.* (2018) Cardiac-Enriched BAF Chromatin-Remodeling Complex Subunit Baf60c Regulates Gene Expression Programs Essential for Heart Development and Function. *Biology Open*, **7**, bio.029512. <https://doi.org/10.1242/bio.029512>
- [29] Iyer, L.M., Nagarajan, S., Woelfer, M., *et al.* (2018) A Context-Specific Cardiac Beta-Catenin and GATA4 Interaction Influences TCF7L2 Occupancy and Remodels Chromatin Driving Disease Progression in the Adult Heart. *Nucleic Acids Research*, **46**, 2850-2867. <https://doi.org/10.1093/nar/gky049>
- [30] Shimizu, S., Sunagawa, Y., Hajika, N., *et al.* (2022) Multimerization of the GATA4 Transcription Factor Regulates Transcriptional Activity and Cardiomyocyte Hypertrophic Response. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 1079-1095. <https://doi.org/10.7150/ijbs.65664>