La molécule du mois : la protéine FOXP3

Publié le 15.12.25 | Par Janet Iwasa

Un régulateur transcriptionnel majeur de la tolérance immunitaire.

Le système immunitaire évolue sur une ligne de crête. Il défend l'organisme contre une très grande variété d'envahisseurs étrangers, des bactéries pathogènes aux virus. Dans le même temps, ce système fait preuve de retenue, en évitant d'attaquer les propres cellules et molécules de l'organisme, un processus connu sous le nom d'autotolérance. Les cellules appelées lymphocytes T régulateurs, ou $T_{rég}$, jouent un rôle essentiel dans cet équilibre immunologique. Les lymphocytes $T_{rég}$ agissent comme les gardiens du système immunitaire en supprimant les globules blancs auto-réactifs et en modulant la réponse immunitaire d'une grande variété d'autres cellules immunitaires. Sans les lymphocytes $T_{rég}$, le système immunitaire peut attaquer ses propres tissus et organes, entraînant des maladies et des inflammations chroniques. Pour leurs découvertes concernant les lymphocytes $T_{rég}$, Mary Brunkow, Fred Ramsdell et Shimon Sakaguchi ont reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2025.

1. Un chef d'orchestre des réseaux transcriptionnels

Le développement et le fonctionnement des lymphocytes $T_{rég}$ sont contrôlés par le facteur de transcription FOXP3 (pour *Forkhead box protein P3* en anglais), un régulateur transcriptionnel essentiel qui contrôle l'expression de nombreux gènes.

FOXP3 appartient à une famille de facteurs de transcription qui partagent un motif protéique appelé tête de fourche (*Forkhead box* en anglais). Il a été démontré que le domaine tête de fourche se lie à l'ADN d'une manière structurellement similaire à l'histone de liaison H5**[1]**. Comme cela est illustré sur la figure 1, il a été démontré que le domaine tête de fourche de la protéine FOXP3 se lie à l'ADN de différentes manières : soit sous forme d'un dimère dont les deux sous-unités se font face **[1]** (entrées de la banque de données sur les protéines (PDB) 7TDW et 7TDX), soit sous la forme d'un dimère dont les deux sous-unités sont entremêlées et alors capables de relier deux molécules d'ADN**[2]** (entrée PDB 3QRF) **[2]**. Les domaines supplémentaires de la protéine FOXP3 (non représentés sur la figure 1) comprennent un domaine à doigt de zinc et un domaine glissière à leucine, qui jouent des rôles importants dans l'oligomérisation et la liaison à une grande variété de partenaires régulateurs.

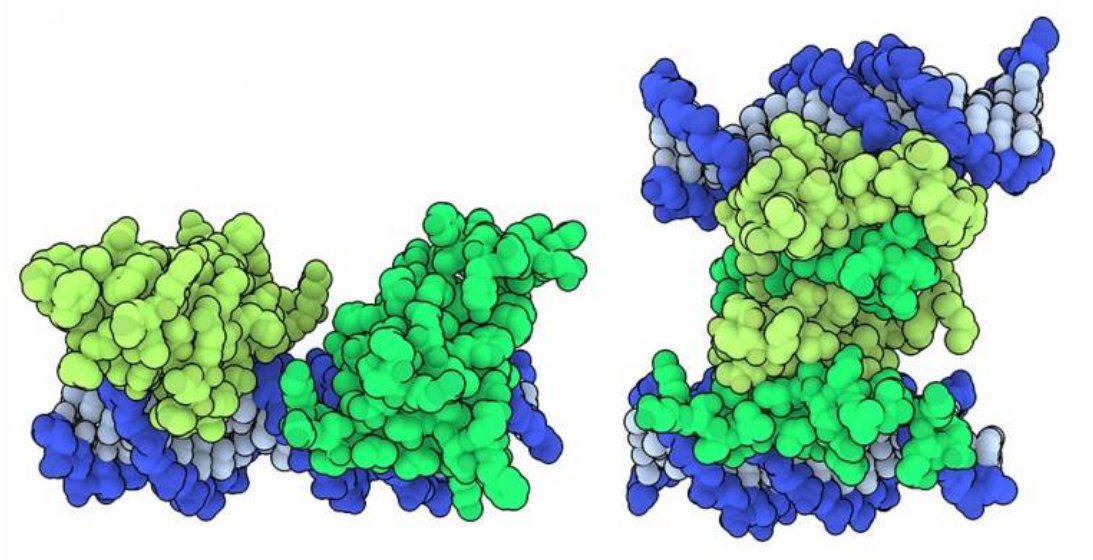


Figure 1 - Deux domaines en tête de fourche (représentés en deux nuances de vert) de la protéine FOXP3 peuvent se lier à l'ADN (représenté en bleu et gris) de deux manières
À gauche, les deux domaines têtes de fourche se font face (entrée PDB 7TDW, 7TDX). À droite, les deux domaines sont entremêlés et se lient à deux molécules d'ADN (entrée PDB 3QRF). Le reste des deux protéines FOXP3 n'est pas représenté (chaque protéine FOXP3 ne porte qu'un seul domaine tête de fourche).

Auteur(s)/Autrice(s) : Janet Iwasa et RCSB PDB – Licence : CC-BY – Source : RCSB PDB

2. Régulation de l'organisation à longue distance de la chromatine

Des études biochimiques ont montré que la protéine FOXP3 peut interagir avec divers partenaires et former un grand complexe composé de centaines de facteurs. Ces facteurs comprennent des facteurs de transcription supplémentaires et des protéines impliquées dans le remodelage épigénétique de la chromatine, comme les méthyltransférases et les désacétylases. La composition des complexes FOXP3 est dynamique, changeant en réponse à des signaux et à des stimuli environnementaux.

Des études structurales récentes mettent en lumière la manière dont de grands complexes contenant la protéine FOXP3 peuvent se former. Plusieurs copies de la protéine FOXP3 peuvent se lier à des segments répétitifs d'ADN appelés ADN microsatellite, formant ainsi de longs assemblages supramoléculaires. Les protéines FOXP3 peuvent ensuite s'associer les unes aux autres de différentes manières grâce à leurs domaines tête de fourche et former des structures d'ordre supérieur très stables qui rassemblent plusieurs molécules d'ADN (comme illustré sur la figure 2, entrée PDB 9D2L) **[3]**. Les chercheurs supposent que les ponts d'ADN formés par FOXP3, à la fois de grande taille et flexibles, jouent un rôle important dans la stabilisation de boucles de chromatine au niveau de milliers de locus dispersés dans le génome, façonnant ainsi la transcription de manière globale dans les cellules $T_{rég}$ **[4]**.

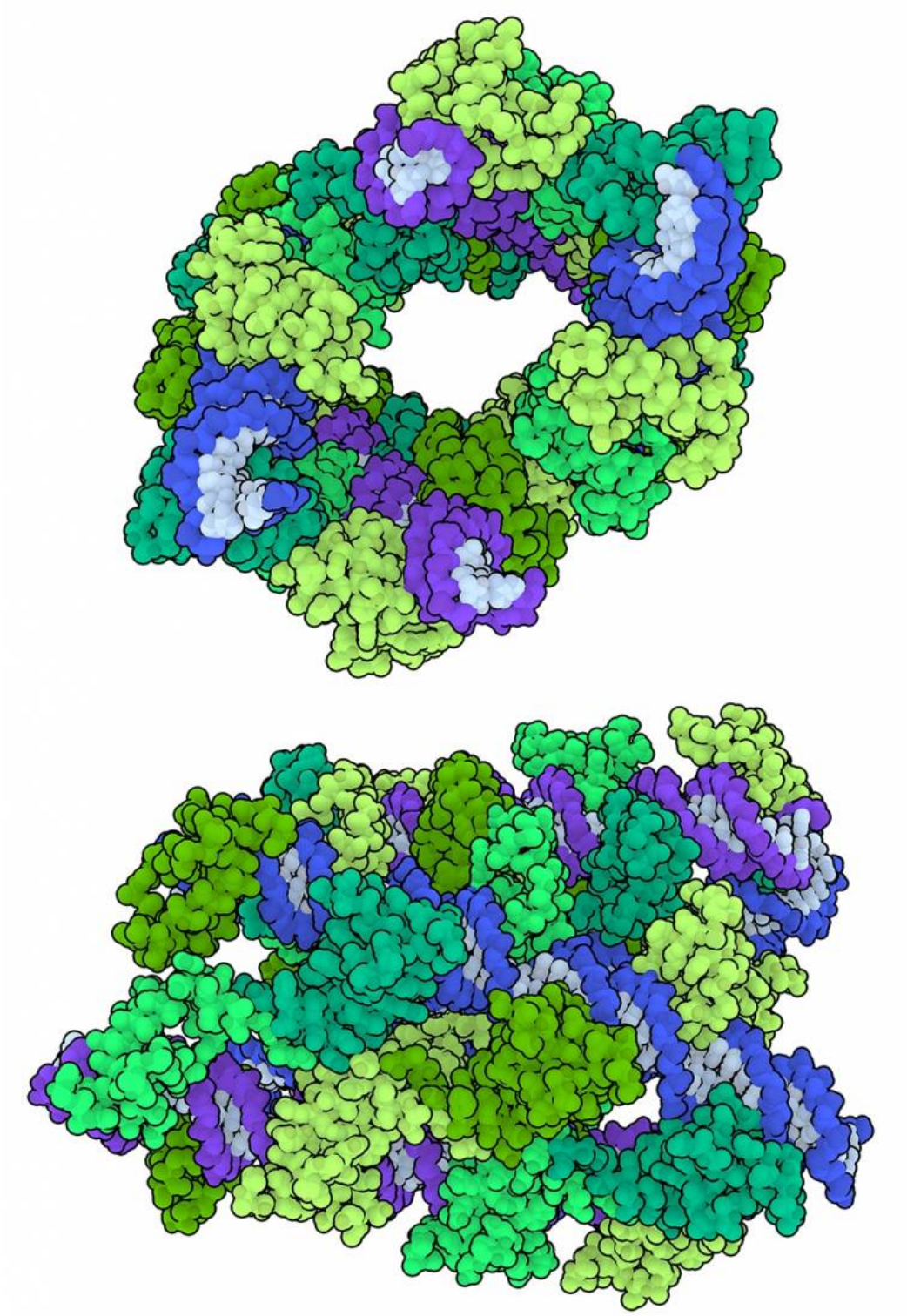


Figure 2 - L'assemblage de FOXP3 et la fixation de plusieurs molécules d'ADN
Les domaines en tête de fourche de la protéine FOXP3 (représentés en différentes nuances de vert) peuvent s'associer et rassembler plusieurs molécules d'ADN (représentées en violet et en bleu). L'entrée PDB 9D2L montre comment quatre molécules d'ADN peuvent être liées par les protéines FOXP3.

Auteur(s)/Autrice(s) : Janet Iwasa et RCSB PDB – Licence : CC-BY – Source : RCSB PDB

3. IPEX : une maladie dévastatrice

La perte ou le dysfonctionnement de la protéine FOXP3 provoque une maladie connue sous le nom de syndrome IPEX (syndrome de dérèglement immunitaire-polyendocrinopathie-entéropathie lié à l'X). Le syndrome IPEX est une maladie dévastatrice et souvent mortelle, qui se manifeste par une multitude de troubles auto-immuns affectant presque tous les organes du corps. Plus de 70 mutations du gène *FOXP3* peuvent provoquer le syndrome IPEX. Bon nombre de ces mutations se trouvent dans le domaine en tête de fourche et ont un impact sur la stabilité de la protéine FOXP3 et sur sa capacité de liaison à l'ADN et/ou à des partenaires protéiques.

4. Des mutations conduisant au syndrome IPEX

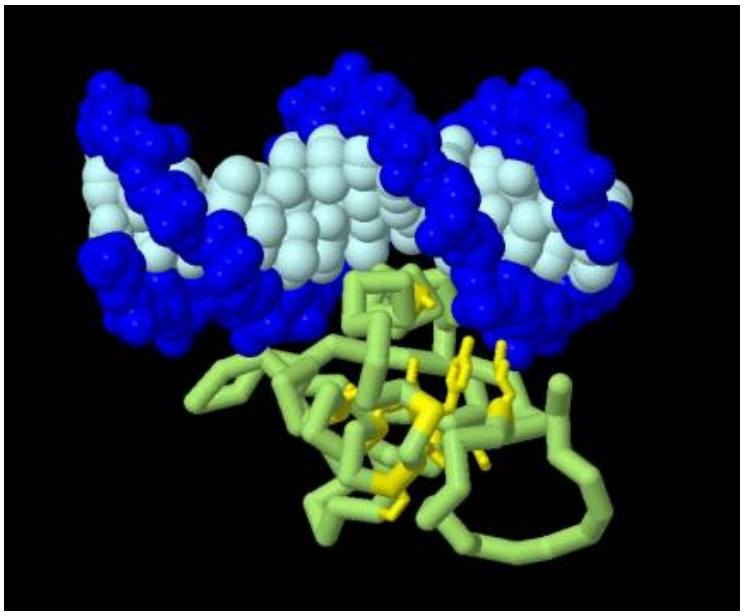


Figure 3 - Localisation des mutations dans le domaine tête de fourche de la protéine FOXP3
La localisation de quelques mutations (représentées en jaune) dans le domaine en tête de fourche de la protéine FOXP3 (représentée en vert). L'ADN est représenté en bleu.

Auteur(s)/Autrice(s) : Janet Iwasa et RCSB PDB – Licence : CC-BY – Source : RCSB PDB

Vous pouvez examiner de plus près certaines des mutations du domaine en tête de fourche de la protéine FOXP3 (entrée PDB 7TDW) pouvant entraîner le syndrome IPEX en vous rendant sur la page de l'article d'origine (en anglais), et en cliquant sur l'onglet JSmol de la section *Exploring the structure*.

5. Pour aller plus loin

1. En plus d'un domaine en tête de fourche, la protéine FOXP3 possède également un domaine à doigt de zinc. Apprenez-en davantage sur les autres protéines à doigt de zinc.
2. Découvrez d'autres facteurs de transcription dans d'anciens articles de la molécule du mois, par exemple dans l'article consacré aux facteurs de transcription Oct et Sox, ainsi que dans des articles consacrés aux récepteurs nucléaires, notamment le récepteur des œstrogènes, celui des glucocorticoïdes ou encore celui de la vitamine D.
3. Découvrez les interférons, des protéines qui participent également à la défense immunitaire innée.
4. Découvrez d'autres travaux récompensés par le prix Nobel et présentés dans la PDB.

Ce texte correspond à la traduction par Cédric Bordi de l'article Molecule of the Month : FOXP3 **[5]** écrit par Janet Iwasa en décembre 2025 sur le site PDB-101, le portail éducatif de la banque de données sur les protéines (PDB). Les notes de bas de page correspondent à des ajouts du traducteur.

CRÉDITS

AUTEUR(S)/AUTRICE(S)

Janet Iwasa

Janet Iwasa est professeure assistante au département de biochimie de l'université de l'Utah (États-Unis). Elle est spécialiste de la création d'images et d'animations permettant de rendre compte des processus biologiques.

LICENCE DU TEXTE DE L'ARTICLE

REPRODUIT AVEC AUTORISATION

PARTENAIRE(S)

Cet article est publié en partenariat avec le site PDB-101, le portail éducatif de la banque de données sur les protéines (PDB).

PDB-101

NOTES

1. L'histone H5 est impliquée dans la liaison entre nucléosomes.
2. Le fonctionnement physiologique de FOXP3 nécessite que les deux domaines soient face à face. La configuration où les deux domaines sont entremêlés est impliquée dans des maladies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Leng, F. ., Zhang, W. ., Ramirez, R. N., Leon, J. ., Zhong, Y. ., Hou, L. ., … Hur, S. . (2022). The transcription factor FoxP3 can fold into two dimerization states with divergent implications for regulatory T cell function and immune homeostasis. *Immunity, 55*, 1354–1369. http://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.07.002 (Original work published 2026)
2. Bandukwala, H. S., Wu, Y. ., Feuerer, M. ., Chen, Y. ., Barboza, B. ., Ghosh, S. ., … Chen, L. . (2011). Structure of a domain-swapped FOXP3 dimer on DNA and its function in regulatory T cells. *Immunity, 34*, 479–491. http://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.02.017 (Original work published 2026)
3. Leng, F. ., Merino-Urteaga, R. ., Wang, X. ., Zhang, W. ., Ha, T. ., & Hur, S. . (2025). Ultrastable and versatile multimeric ensembles of FoxP3 on microsatellites. *Molecular Cell, 85*, 1509–1524. http://doi.org/10.1016/j.molcel.2025.03.005 (Original work published 2026)

4 Zhang, W. ., Leng, F. ., Wang, X. ., Ramirez, R. N., Park, J. ., Benoist, C. ., & Hur, S. . (2023). FOXP3 recognizes microsatellites and bridges DNA through multimerization. *Nature*, *624*, 433–441. http://doi.org/10.1038/s41586-023-06793-z (Original work published 2026)

5 Iwasa, J. . (2025). FoxP3. *RCSB Protein Data Bank*. http://doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2025_12 (Original work published 2026)