

Les polyoxométallates représentent le prototype de molécules inhibant la CK2 sans entrer en compétition avec l'ATP. Elles appartiennent à une famille de molécules inorganiques composées de métaux et d'oxygène. Cela démontre la nécessité d'utiliser tous les éléments du tableau périodique pour trouver des nouveaux composés actifs. La chimie inorganique a donc sa place dans le développement d'agents thérapeutiques. Parce que les POM nous ont permis de révéler l'existence d'un exosite sur cette kinase, ces molécules constituent des sondes précieuses pour la caractérisation et l'exploitation de cet exosite. L'objectif des travaux en cours est, entre autres, d'élucider le mécanisme d'action de ces molécules. Ces connaissances seront alors déterminantes pour leur optimisation en futur candidats-médicaments. ♦

**A new class of inorganic CK2 inhibitors**

## REMERCIEMENTS

Les travaux du groupe Structure et fonctions de la CK2 de l'unité U873 bénéficient du soutien financier de l'Inserm, du CEA, de l'Institut

National du Cancer et de la Ligue Nationale contre le Cancer (équipe labellisée EL2007. LNCC/CC1).

Les travaux à l'Institut de chimie moléculaire n'aurait pas été possibles sans la contribution de S. Bareyt, P. Gouzerh, E. Lacôte, J. Li, A. Proust, M. Malacria, S. Thorimbert et R. Thouvenot, et ils bénéficiaient du soutien du CNRS et de l'UPMC.

## RÉFÉRENCES

1. Buchou T, Cochet C. La protéine kinase CK2, une enzyme qui cultive la différence *Med Sci (Paris)* 2003; 19 : 709-16.
2. Litchfield DW. Protein kinase CK2: structure, regulation and role in cellular decisions of life and death. *Biochem J* 2003; 369 : 1-15.
3. Ayoub N, Jeyasekharan AD, Bernal JA, Venkataraman AR. HP1-beta mobilization promotes chromatin changes that initiate the DNA damage response. *Nature* 2008; 453 : 682-6.
4. Laramas M, Pasquier D, Filhol O, et al. Nuclear localization of protein kinase CK2 catalytic subunit (CK2alpha) is associated with poor prognostic factors in human prostate cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 928-34.
5. O-Charoenrat P, Rusch V, Talbot SG, et al. Casein kinase II alpha subunit and C1-inhibitor are independent predictors of outcome in patients with squamous cell carcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2004; 10 : 5792-803.
6. Kim JS, Eom JI, Cheong JW, et al. Protein kinase CK2alpha as an unfavorable prognostic marker and novel therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2007; 13 : 1019-28.
7. Slaton JW, Unger GM, Sloper DT, Davis AT, Ahmed K. Induction of apoptosis by antisense CK2 in human prostate cancer xenograft model. *Mol Cancer Res* 2004; 2 : 712-21.
8. Pagano MA, Cesaro L, Meggio F, Pinna, LA. Protein kinase CK2: a newcomer in the druggable kinome. *Biochem Soc Trans* 2006; 34 : 1303-6.
9. Duncan JS, Litchfield DW. Too much of a good thing: the role of protein kinase CK2 in tumorigenesis and prospects for therapeutic inhibition of CK2. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1784 : 33-47.
10. Bogoyevitch MA, Fairlie DP. A new paradigm for protein kinase inhibition: blocking phosphorylation without directly targeting ATP binding. *Drug Discov Today* 2007; 12 : 622-633.
11. Prudent R, Moucadel V, Laudet B, et al. Identification of Polyoxometalates as nanomolar noncompetitive inhibitors of Protein Kinase CK2. *Chemistry Biology* 2008; 15 : 683-92.
12. Prudent R, Moucadel V, López-Ramos M, et al. Expanding the chemical diversity of CK2 inhibitors. *Mol Cell Biochem* 2008; 316 : 71-85.
13. Laudet B, Barette C, Dulery V, et al. Structure-based design of small peptide inhibitors of protein kinase CK2 subunit interaction. *Biochem J* 2007; 408 : 363-73.
14. Laudet B, Prudent R, Filhol O, Cochet C. Des agents thérapeutiques ciblant des interactions protéine-protéine : mythe ou réalité ? *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 273-8.
15. Hasenknopf B. Polyoxometalates: introduction to a class of inorganic compounds and their biomedical applications. *Front Biosci* 2005; 10 : 275-87.
16. Yamase T. Anti-tumor, -viral, and -bacterial activities of polyoxometalates for realizing an inorganic drug. *J Mater Chem* 2005; 15 : 4773-82.

## NOUVELLE

### Comment les nombres se répartissent dans l'espace Une intuition originelle logarithmique

Véronique Izard, Pierre Pica, Elizabeth Spelke, Stanislas Dehaene

Des branches entières des mathématiques sont fondées sur des liens posés entre les nombres et l'espace : mesure de longueurs, définition de repères et de coordonnées, projection des nombres complexes sur le plan... Si les nombres complexes, comme l'utilisation de repères, sont apparus relativement récemment (vers le XVII<sup>e</sup> siècle), la mesure des longueurs est en revanche un procédé très ancien, qui remonte au moins au 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> millénaire av. J.-C. Loin d'être

fortuits, ces liens entre les nombres et l'espace reflèteraient une intuition fondamentale, universelle, façonnée au cours des millénaires par la sélection naturelle, et qui aurait servi de guide et d'inspiration aux mathématiciens au fil des siècles [1, 2].

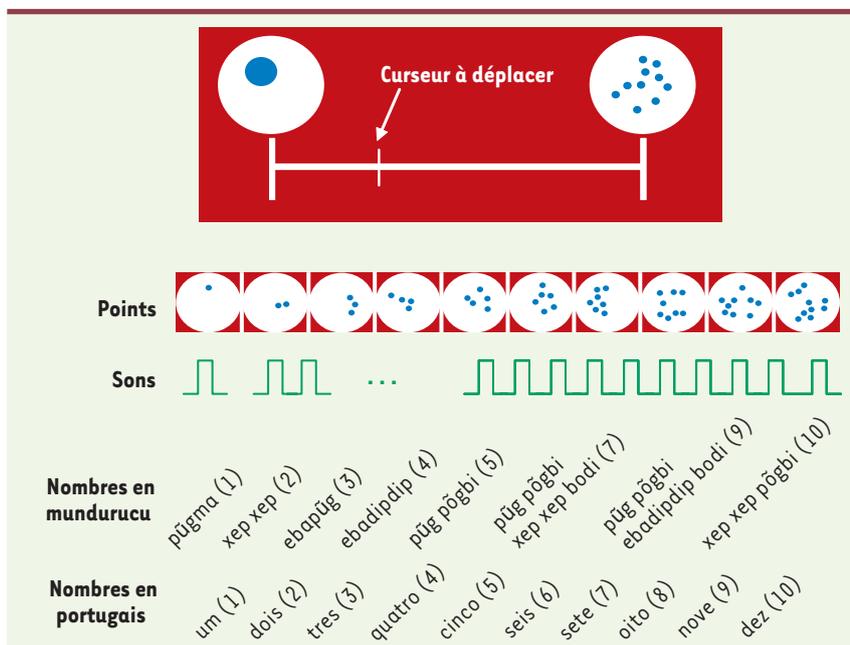
#### Association d'une dimension spatiale aux nombres

Ainsi, de nombreuses expériences révèlent que les adultes associent automa-

V. Izard, E. Spelke : Department of Psychology, Harvard University, Institut Harvard University, 1160 William James Hall, 33 Kirkland Street, 02139 Cambridge, États-Unis. [vizard@wjh.harvard.edu](mailto:vizard@wjh.harvard.edu)

P. Pica : Unité Mixte de Recherche 7023 « Structures Formelles du Langage », CNRS et Université Paris VIII, Paris, France. S. Dehaene : Inserm, Unité de Neuro-imagerie Cognitive, IFR 49, Gif-sur-Yvette, France. CEA, Centre Neurospin, IFR 49, Gif-sur-Yvette, France. Collège de France, Paris, France. Université Paris-Sud, IFR49, 91191 Gif-sur-Yvette, France.

tiquement une dimension spatiale aux nombres [3]. Par exemple, les petits nombres induisent un biais perceptuel et moteur pour la partie gauche de l'espace, tandis que les grands nombres favorisent la partie droite. Ces effets



**Figure 1.** Stimulus présentés dans la tâche de ligne numérique. Dans le cas des stimulus en mundurucu, nous avons utilisé des expressions complexes, observées chez quelques locuteurs pour décrire les quantités de 5 à 10.

apparaissent dans l'enfance au cours des premières années de scolarisation [4]. De plus, dès l'âge de 5 ans, les enfants sont capables de comprendre la notion de ligne numérique, et d'employer l'espace pour décrire les relations entre les nombres [5] : lorsqu'on leur demande de placer des nombres sur un segment, dont les extrémités sont graduées avec différentes valeurs numériques (10 à gauche et 100 à droite, par exemple), leurs réponses sont cohérentes, et se déplacent progressivement vers la droite pour des nombres plus grands. Cependant, ces données ne peuvent suffire à démontrer que les associations entre nombres et espace sont universelles, car les enfants occidentaux sont en contact avec divers objets culturels illustrant le concept de ligne numérique (règles, ascenseurs, claviers numériques), même avant qu'ils n'étudient les nombres à l'école [6].

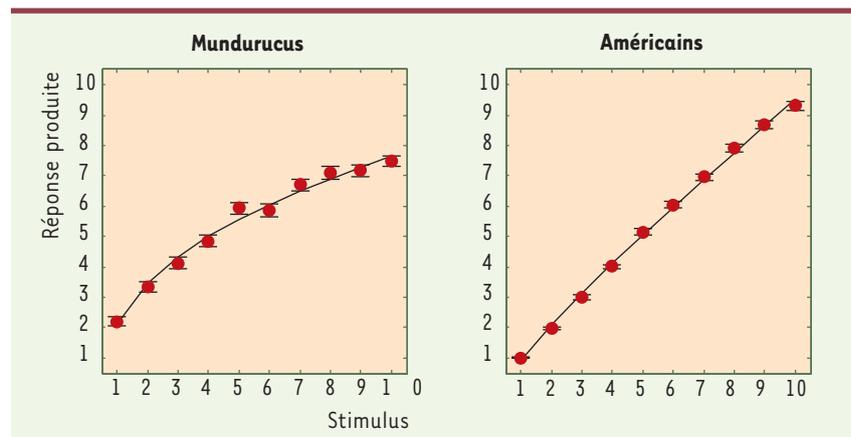
### L'intuition de la répartition des nombres dans l'espace sous forme de logarithme

Par ailleurs, les productions des enfants changent radicalement entre les âges de 5 et 7 ans. Si le placement des nombres est cohérent dès l'âge de 5 ans, les réponses ne sont pas placées de

manière régulière : les enfants allouent plus de place aux petits nombres qu'aux grands nombres, en sorte que les grands nombres apparaissent compressés, sur la droite du segment. Au contraire, les enfants plus âgés disposent les nombres à intervalles réguliers, comme le font les adultes. La compression des nombres observée chez les plus jeunes enfants traduit en fait la loi de Weber, qui régit la perception des quantités numériques chez les humains, adultes ou enfants, ainsi que chez de nombreuses espèces animales [2] : la discrimination de deux quantités numériques dépend du *ratio* entre ces quantités ; ainsi, par exemple

les nombres 10 et 20 sont beaucoup plus faciles à discriminer que les nombres 90 et 100. En jugeant les nombres sur la base de leur similitude (en termes de *ratio*), et non sur la distance qui les sépare, les jeunes enfants produisent une ligne numérique logarithmique.

Afin de savoir d'une part si les liens entre nombres et espace apparaissent intuitifs en l'absence d'objets culturels traduisant cette association et, d'autre part, si le passage d'une échelle linéaire à une échelle logarithmique résulte d'une simple maturation cérébrale ou d'un apprentissage spécifique, nous avons proposé une tâche identique à des indiens d'Amazonie, les Mundurucus. Les Mundurucus ont un accès variable et limité à l'école ; ils n'utilisent pas de règles, ni d'appareils de mesures. Dans le domaine des nombres, leur lexique est limité aux petits nombres de 1 à 5, avec la possibilité chez certains locuteurs de combiner ces mots pour exprimer des quantités plus importantes, jusqu'à 10 ou 15. Ils sont néanmoins capables de manipuler des grandes quantités numériques [7], et possèdent de riches intuitions spatiales et géométriques [8].



**Figure 2.** Réponses produites par un groupe de Mundurucus et un groupe de sujets contrôles américains.

À l'aide d'un ordinateur alimenté par une batterie solaire, nous avons administré un test de ligne numérique à une trentaine de Mundurucus [9]. Dans ce test, nous présentions un segment flanqué de deux nuages de points, contenant respectivement 1 point (à gauche) ou 10 points (à droite) (voir Figure 1). Les Mundurucus devaient alors placer les quantités de 1 à 10 sur ce segment, à partir de divers formats de présentation : nuages de points, séquences de bips sonores, mots Mundurucus ou portugais. Après seulement deux essais d'entraînement, les Mundurucus comprenaient la tâche et donnaient des réponses cohérentes, ce qui prouve que la métaphore de la ligne numérique est fondamentalement intuitive.

De plus, les réponses données sont compressées selon une échelle logarithmique, ressemblant donc aux réponses des plus jeunes enfants occidentaux (Figure 2). Nous avons observé cette même tendance chez tous les participants Mundurucus : en effet, en restreignant l'analyse aux participants les plus éduqués, on voit que ceux-ci donnent des réponses linéaires dans le cas particulier des mots portugais, mais continuent de placer les nombres de manière compressée, lorsque les stimulus sont présentés de manière non symbolique

(nuages de points, séquences sonores) ou sous la forme de mots Mundurucus. Ces résultats indiquent que la répartition des nombres dans l'espace sous forme de logarithme est extrêmement robuste : ainsi l'idée d'une ligne numérique linéaire, qui nous apparaît si intuitive, est en fait une invention culturelle, dont l'apprentissage se fait lentement, au cours du cursus scolaire. En fait, même chez l'adulte occidental, cette représentation logarithmique des nombres reste latente en chacun de nous, et peut, dans certains cas, influencer nos jugements, comme lorsqu'on considère des nombres très grands, ou lorsqu'on estime des quantités [10] ou des prix [11]. ♦

### The mapping of numbers on space: evidence for an original logarithmic intuition

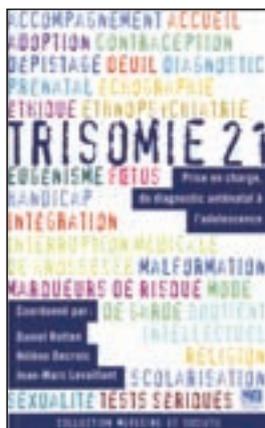
#### REMERCIEMENTS

Réalisé dans le cadre d'un large projet sur la nature de la quantification, ce travail se base sur des expériences de psychologie et de linguistique menées sur le territoire Mundurucu (État de Pará, Brésil) sous la supervision de P.P., en accord avec le Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico et la Fundação do Índio (Funai; Processo 2857/04). Nous remercions le Nucleo de Documentação e Pesquisa (Funai), L. Braga, A. Ramos, et C. Romero

pour leurs conseils, et A. Arnor, M. Karu, C. Tawe, Y.-H. Liu, R. M. Sullivan pour leur aide à la collection des données. Ces travaux ont été financés par l'Inserm, le Département des Sciences Humaines et Sociales du CNRS, les NIH, et la Fondation McDonnell.

#### RÉFÉRENCES

1. Kline M. *Mathématiques : la fin de la certitude*. Paris : Christian Bourgeois, 1989.
2. Dehaene S. *Le sens des nombres*. Paris : Odile Jacob, 1997.
3. Hubbard EM, Piazza M, Pinel P, Dehaene S. Interactions between number and space in parietal cortex. *Nat Rev Neurosci* 2005 ; 6 : 435-8.
4. Berch DB, Foley EJ, Hill RJ, Ryan PM. Extracting parity and magnitude from Arabic numerals: developmental changes in number processing and mental representation. *J Exp Child Psychol* 1999 ; 74 : 286-308.
5. Siegler RS, Opfer JE. The development of numerical estimation: evidence for multiple representations of numerical quantity. *Psychol Sci* 2003 ; 14 : 237-43.
6. Fayol M. L'acquisition de l'arithmétique élémentaire. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 87-90.
7. Pica P, Lemer C, Izard V, Dehaene S. Exact and approximate arithmetic in an Amazonian indigene group. *Science* 2004 ; 306 : 499-503.
8. Dehaene S, Izard V, Pica P, Spelke E. Core knowledge of geometry in an Amazonian indigene group. *Science* 2006 ; 311 : 381-4.
9. Dehaene S, Izard V, Spelke E, Pica P. Log or linear? Distinct intuitions of the number scale in Western and Amazonian indigene cultures. *Science* 2008 ; 320 : 1217-20.
10. Banks WP, Coleman MJ. Two subjective scales of number. *Percept Psychophys* 1981 ; 29 : 95-105.
11. Dehaene S, Marques JF. Cognitive eurosience: scalar variability in price estimation and the cognitive consequences of switching to the euro. *Q J Exp Psychol A* 2002 ; 55 : 705-31.



ISBN : 2-84254-105-7 248 pages

## Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex  
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Trisomie 21** : 15 € + 3 € de port = **18 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | |