

4. DES MATÉRIAUX SUPRACONDUCTEURS peuvent aussi être obtenus par chimie combinatoire. Cette banque de 128 dérivés d'oxyde de cuivre a fourni plusieurs films supraconducteurs.

créait des principes actifs, les projets se sont multipliés. Au cours des cinq dernières années, des dizaines de petites sociétés entièrement consacrées à la chimie combinatoire ont vu le jour. La plupart des grands laboratoires pharmaceutiques ont fondé leur propre département de chimie combinatoire ou se sont associés à un laboratoire plus petit, spécialisé dans ce domaine.

Les chimistes ne se sont naturellement pas limités aux benzodiazépines et ont appliqué la synthèse combinatoire à des molécules variées. Soit ils ont cherché de nouvelles têtes de série, soit ils ont formé des dérivés de têtes de série déjà connues. Dans le premier cas, on crée souvent de grandes banques, composées de dizaines de milliers, voire de millions de produits. En revanche, les banques utilisées pour l'amélioration des têtes de série déjà isolées sont plus petites, avec seulement quelques centaines de molécules.

Quelques principes actifs découverts par chimie combinatoire sont en cours d'essais cliniques chez l'homme. Aucun n'est encore sur le marché, car les essais ne sont pas terminés, mais les premiers médicaments issus de la chimie combinatoire devraient être bientôt commercialisés.

Ainsi, en 1993, le Laboratoire pharmaceutique *Pfizer* a synthétisé, par les méthodes classiques, une tête de série qui semblait prévenir l'athérosclérose (un durcissement des artères). En moins d'un an, utilisant la synthèse en parallèle, le laboratoire a fabriqué plus de 1 000 dérivés de la structure initiale : certains étaient 100 fois plus actifs que le composé de départ. L'un d'eux est en cours d'essais cliniques chez l'homme. Il a fallu fabriquer plus de 900 molécules avant de constater une amélioration de l'activité biologique. La méthode exigeait de modifier la molécule pas à pas, et peu de laboratoires auraient ainsi consenti à investir autant de temps et d'argent pour synthétiser près de 1 000 dérivés avant d'en trouver un plus efficace que le produit d'origine.

De même, des chimistes du Laboratoire pharmaceutique *Eli Lilly* ont utilisé la synthèse en parallèle pour mettre au point un médicament contre les migraines, qui est en cours d'essais cliniques. Ils avaient trouvé une molé-

cule qui se liait à la cible voulue, mais aussi à d'autres récepteurs analogues à la cible, ce qui aurait déclenché des effets secondaires indésirables. Ils fabriquent environ 500 dérivés de cette molécule par synthèse en parallèle avant d'obtenir celle qui est en cours d'évaluation.

Les chimistes apprendront certainement à créer des banques combinatoires encore plus vite et à des coûts inférieurs. Des techniques qui augmentent le rendement et évitent l'utilisation des billes de polystyrène sont déjà en cours d'élaboration. Les méthodes d'évaluation de l'activité des produits testés seront certainement améliorées. Par exemple, la façon dont les milliers de composés d'une banque combinatoire se lient à un récepteur spécifique renseigne les chercheurs sur la forme, la taille et la charge électrique de ce récepteur, même si l'on en ignore la structure exacte. De telles informations aident les chimistes à modifier des composés existants ou à choisir les molécules qui seront à l'origine de nouvelles banques combinatoires.

La chimie combinatoire ne se limite pas au domaine pharmaceutique : elle est déjà utilisée en chimie des matériaux. Peter Schultz et ses collègues de l'Université de Berkeley ont utilisé les méthodes combinatoires pour synthétiser des supraconducteurs fonctionnant à haute température. D'autres chimistes ont appliqué ces méthodes aux cristaux liquides qui seraient utilisés dans des écrans plats et aux matériaux pour batteries en couches minces. Ils espèrent produire rapidement de nouveaux matériaux bon marché.

La chimie combinatoire peut sembler aléatoire : combiner diverses sous-

unités et espérer pêcher une molécule intéressante dans le mélange, ne serait-ce pas le triomphe de la chance aveugle sur le savoir et sur le raisonnement? Non, car les résultats ne sont probants que lorsque les banques sont intelligemment construites. Les chimistes doivent choisir la nature des sous-unités qu'ils utiliseront et les méthodes d'analyse qui détermineront l'activité biologique des composés obtenus. La chimie combinatoire bouleverse les habitudes des chimistes qui cherchent de nouveaux médicaments. L'imitation du système immunitaire aboutira vraisemblablement à la synthèse de molécules qui... pallieront les insuffisances du système immunitaire!

Matthew PLUNKETT travaille au Laboratoire pharmaceutique *Arris*, où il prépare des banques combinatoires. Jonathan ELLMAN travaille dans le département chimie de l'Université de Berkeley.

Lorin A. THOMPSON et Jonathan A. ELLMAN, *Synthesis and Applications of Small Molecule Libraries*, in *Chemical Reviews*, vol. 96, n° 1, pp. 555-600, janvier 1996.

Combinatorial Chemistry, numéro spécial de *Chemical & Engineering News*, vol. 74, n° 7, pp. 28-73, 12 février 1996.

Combinatorial Chemistry, numéro spécial d'*Accounts of Chemical Research*, sous la direction d'Anthony W. Czarnik et Jonathan A. Ellman, vol. 29, n° 3, mars 1996.

James R. BROACH et Jeremy THORNER, *High-Throughput Screening for Drug Discovery*, in *Nature*, vol. 384, n° 6604, pp. 14-16, 7 novembre 1996.



Peter G. Schultz

Comment l'érosion construit les montagnes

NICHOLAS PINTER • MARK BRANDON

Paradoxalement, l'interaction des forces tectonique, érosive et climatique façonne les montagnes et éclaire l'histoire de la Terre.

Pour les Grecs, les montagnes étaient des symboles de la puissance divine : au sommet de l'Olympe, la plus haute des montagnes grecques (2917 mètres), régnaient les dieux, qui régissaient l'existence des mortels. Cependant, ainsi placés, les dieux n'auraient pas dominé longtemps le monde : les montagnes naissent, vivent et meurent selon des cycles complexes.

Contrairement à ce qu'on pensait jusque dans les années 1970, les montagnes ne sont pas uniquement dues aux collisions des plaques qui constituent l'extérieur de notre planète : elles sont aussi créées et façonnées par l'éro-

sion et le climat. Les interactions des forces tectoniques, de l'érosion et du climat déterminent la forme et la hauteur des sommets, ainsi que le temps nécessaire à la création ou à la disparition des chaînes de montagnes. Paradoxalement, la formation des montagnes semble dépendre autant des forces destructrices, l'érosion, que des forces constructives, la tectonique. Après avoir considéré pendant plus d'un siècle l'érosion comme un facteur secondaire, de nombreux géologues y voient aujourd'hui un mécanisme géophysique puissant : les montagnes les plus imposantes devraient leurs formes à de minuscules gouttelettes de pluie.

Ce résultat a d'importantes conséquences en sciences de la Terre. Les plaines, les vallées et, surtout, les montagnes renseignent les géologues sur l'histoire de notre planète durant des centaines de millions d'années. Les montagnes sont les témoins irréfutables de l'activité des forces tectoniques et de leur durée.

Les modèles de formation et d'évolution des montagnes ont une longue histoire. Selon le modèle du cycle géographique publié en 1899, les montagnes naissaient soudainement, en raison d'un spasme tectonique, puis elles vieillissaient lentement, en raison d'une érosion régulière. La simplicité et la logique de ce modèle ont conduit les géologues à oublier ses imperfections jusqu'à la révolution tectonique des années 1960, après laquelle on a relié la surrection des chaînes de montagnes aux collisions des grandes plaques lithosphériques qui constituent la partie relativement froide et fragile de l'exté-

1. CETTE VALLÉE SPECTACULAIRE, dans les montagnes Rocheuses canadiennes, a été creusée par les glaciers – l'un des plus puissants facteurs d'érosion – pendant la dernière époque glaciaire, il y a 20 000 ans.

