

## Sons rugueux, sons tendus

*L'harmonie musicale a des bases physiologiques.*

**L**e compositeur de musique, devant sa table de travail ou son ordinateur, dispose *a priori* d'une infinité de possibilités dans l'agencement des sons simultanés et successifs. S'il compose dans le cadre de la musique tonale occidentale, des usages guident son écriture : seuls les sons de la gamme chromatique sont utilisables, et leur assemblage respecte les lois regroupées sous le nom d'harmonie. Celles-ci ne sont pas que des conventions : certaines ont un fondement dans la physiologie de la perception auditive.

En musique tonale, la distinction des accords en deux groupes, consonants et dissonants, permet, en partie, d'organiser les moments de tension et de détente à l'intérieur d'une œuvre : une tension est créée par un accord disso-

nant, puis relâchée par un accord consonnant. La définition de la consonance est partiellement culturelle : son domaine a évolué au cours du temps et s'est agrandi. Toutefois, une règle simple a toujours été acceptée : deux notes dont le rapport des fréquences fondamentales fait intervenir des petits chiffres, tels les intervalles de quinte ( $3/2$ ) ou de quarte ( $4/3$ ), forment un accord plutôt consonnant, alors que deux notes dont le rapport des fréquences fait intervenir des nombres élevés, tels les intervalles de septième ( $15/8$ ) ou de triton ( $45/32$ ), sont plutôt dissonants.

La consonance n'est en fait pas seulement conventionnelle. Des enfants de sept mois distinguent en effet les intervalles sur la base de leur consonance plus que sur la proximité des notes qui les composent. Le même phénomène a été observé avec des oiseaux, que l'on peut difficilement soupçonner de connaître les conventions de l'harmonie tonale.

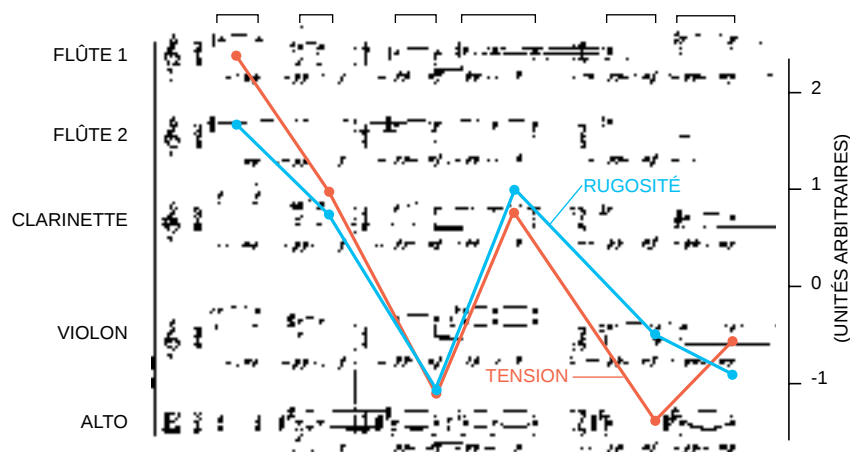
La théorie de la musique de von Helmholtz propose une explication physiologique de la consonance. Lorsqu'un haut-parleur émet simultanément deux sons parfaitement sinusoïdaux de fréquences proches, l'amplitude du son résultant est modulée en «battements», à une

fréquence égale à la différence entre les fréquences fondamentales. Lorsque les deux notes sont assez différentes, notre système auditif les sépare : nous entendons deux notes. Par contre, si les fréquences sont assez proches, nous percevons les battements. Helmholtz nomme «rugosité» cette perception de battements et l'associe à la dissonance : plus un son est rugueux, plus il serait dissonant. Les accords simples consonnants, joués par les instruments de l'orchestre classique, produisent effectivement une faible rugosité. L'harmonie n'est toutefois pas réduite à la physiologie de l'audition : elle laisse la place à la liberté et aux goûts des musiciens et des auditeurs.

En musique non tonale, les notions de tension et de consonance ne sont pas définies. En revanche, la rugosité reste identifiable. Nous avons demandé à une quarantaine d'auditeurs aux connaissances musicales variées de noter la tension musicale et la rugosité pour une séquence de huit accords extraite de la pièce contemporaine *Streamlines* de Joshua Fineberg. Pour l'écriture de cette pièce, le compositeur a substitué aux règles de l'harmonie la notion de timbre : les accords joués ne sont pas imaginés en fonction des notes qui les composent, mais pour l'impression sonore globale qu'ils produisent. Les accords ont été enregistrés par un orchestre de chambre avec une même durée et une même intensité, et homogénéisés en studio.

Un consensus s'est dégagé sur des échelles de tension et de rugosité perçues. Ces deux échelles sont en outre fortement corrélées. Ainsi, les auditeurs ont intuitivement perçu des mouvements de tension et de détente, dont la cause semble être la rugosité. La modélisation informatique de cette dernière, grâce à notre connaissance du système auditif, serait donc un outil précieux pour les compositeurs désireux d'explorer de façon rationnelle une «harmonie» non conventionnelle.

Daniel PRESSNITZER, IRCAM



Pour ces accords composés sans référence à l'harmonie tonale, la tension créée par la musique est fortement corrélée à la rugosité du son, selon le jugement des auditeurs.

## Vecteurs de gènes

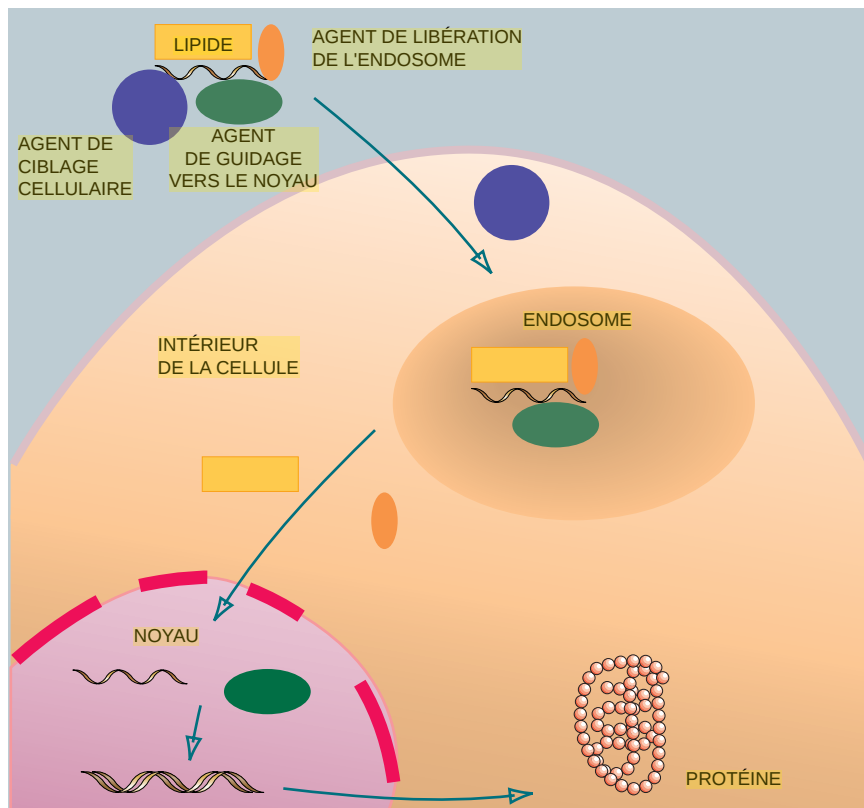
*Des lipides pour transférer des gènes dans les cellules de mammifères.*

**U**n gène est déficient dans les cellules d'un organisme, et c'est la maladie. L'administration d'un médicament est la méthode la plus expéditive pour pallier alors les carences de l'organisme. C'est ainsi que l'on traite aujourd'hui le diabète par administration d'insuline. Toutefois, afin de traiter le mal à la

racine, de nombreux laboratoires tentent d'insérer le gène déficient jusque dans le noyau de cellules, à l'aide de virus : ces derniers disposent de molécules qui leur permettent de s'introduire dans les cellules, dont ils utilisent la machinerie biosynthétique pour faire fabriquer leur propres molécules de protéines. On insère dans ces virus le gène désiré et l'on élimine les gènes dangereux : ces virus modifiés communiquent alors les gènes thérapeutiques en infectant les cellules. Toutefois les virus provoquent des réactions immunitaires et restent parfois toxiques ; en outre, les virus recombinants sont difficiles à produire.

L'autre voie, que nous testons, est celle des vecteurs non viraux, ou «inertes». On cherche des assemblages de molécules qui compactent l'ADN, masquent ses charges électriques négatives (qui bloquent la traversée de la membrane cellulaire, elle-même chargée négativement) et conduisent l'ADN introduit jusque dans le noyau.

À la fin des années 1980, plusieurs équipes américaines et européennes ont montré que des lipides chargés positivement facilitaient le transfert d'ADN à l'intérieur de cellules cultivées. L'utilisation des nouveaux vecteurs est facile : les



Un vecteur inerte composé de quatre molécules liées à l'ADN permet l'introduction de ce dernier dans le noyau de cellules et la synthèse de protéines codées par l'ADN introduit.

molécules d'ADN, mélangées à des molécules de lipides qui sont positivement chargées, forment spontanément des agrégats, sans doute en raison de l'attraction entre les lipides et les groupes phosphate de l'ADN, chargés négativement. Pour favoriser l'interaction de ces agrégats avec les membranes cellulaires, chargées négativement, on utilise un excès de lipides afin que les complexes lipides-ADN présentent un excès de charges positives.

Nous avons préparé un lipide à base de cholestérol comme partie hydrophobe, parce qu'il s'intègre bien dans les membranes cellulaires, dont il est d'ailleurs un des constituants. Nous l'avons chargé électriquement en lui greffant un groupe guanidinium, car cet acide faible conserve son atome d'hydrogène, et donc sa charge électrique, dans des milieux d'acidité variée : les capacités transfectantes du cholestérol lié au groupe guanidinium devaient ainsi être peu sensibles aux variations d'acidité dans les divers compartiments cellulaires traversés. Le groupe guanidinium se lie aux groupes phosphate de l'ADN.

Le lipide ainsi préparé et nommé BGTC peut être utilisé soit directement en solution micellaire dans l'eau (les micelles sont des agrégats sphériques que forment spontanément les molécules de lipides), soit sous la forme de liposomes avec une amine nommée DOPE, par

établissement de doubles couches qui se referment en sphères creuses.

Ces systèmes chimiques inertes ont efficacement transporté le gène de l'enzyme luciférase (qui permet une détection ultérieure des cellules «transfectées») dans une grande variété de cellules de mammifères, telles les cellules PC12, connues pour être difficiles à «transfecter» par les techniques classiques. L'équipe de l'unité INSERM U458 (Hôpital Robert Debré) a testé nos systèmes sur des cellules épithéliales primaires des voies respiratoires *in vitro* et *in vivo* : des liposomes BGTC-DOPE ont transféré un gène marqueur dans des cultures primaires de cellules respiratoires humaines et dans l'épithélium respiratoire de souris vivantes ; deux jours après l'administration des liposomes par instillation intratrachéale, des cellules possédant le gène marqueur ont été détectées dans l'épithélium de surface et dans les glandes sous-muqueuses de l'épithélium trachéal. La vectorisation pourra être améliorée, car les complexes lipides-ADN introduits dans les cellules se retrouvent dans des organites nommés endosomes, puis dans les lysosomes, qu'ils doivent quitter sous peine d'être dégradés par les enzymes des cellules. À un certain stade, l'ADN doit aussi se débarrasser des lipides pour accéder au noyau.

Jean-Pierre VIGNERON  
Laboratoire de chimie des interactions  
moléculaires, Collège de France