

**Support de cours
Annotation des génomes
(Partie II)**

Recherche des régions codant pour des protéines chez les procaryotes

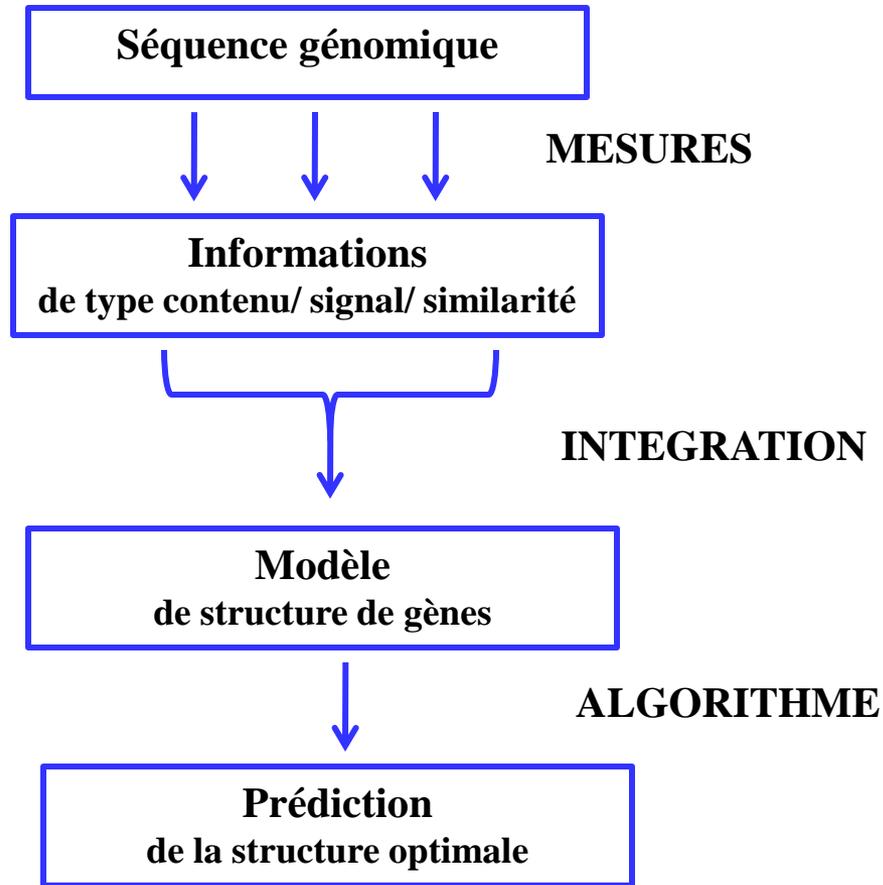
- recherche des ORFs (Open reading frame)
- recherche des unités de traduction. Même si les gènes sont co-transcrits, ils sont en général traduits de façon indépendante (recherche des Shine Dalgarno en 5' du codon initiateur). Permet d'identifier le « bon » codon initiateur.
- recherche des unités de transcription. Chez les procaryotes, certains gènes sont co-transcrits donc recherche de la structure en opérons (promoteurs et terminateurs de transcription)

Recherche des régions codant pour des protéines chez les eucaryotes

- recherche de la structure en exon/intron du gène
- recherche des 5'UTR et 3' UTR
- recherche des promoteurs et des sites de polyadénylation

Recherche des régions codant pour des protéines

Fonctionnement schématique d'un logiciel de prédiction de gènes



Une méthode simple: ORF Finder (NCBI)

Recherche les phases ouvertes de lecture, les ORFs, dans les 6 cadres de lecture (les 3 cadres du brin direct et les 3 cadres du brin complémentaire).

Attention problème de sémantique :

Alors qu'une ORF est normalement définie entre deux codons stop

stop **XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX** stop

n codons

Dans ORF Finder, elle est définie entre un ATG et un codon stop

ATG **XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX** stop

n codons

On considère en général que les ORFs supérieures à 100 codons (300 pb) comme étant potentiellement codantes (analyse statistique a montré que bien que des gènes de taille inférieure à 100 codons existent, la majorité des petites ORFs étaient des faux positifs, donc lors de l'annotation d'un génome, dans un premier temps on ne retient que les ORFs de taille supérieure ou égale à 100 codons).

>BS 1-8301

tttcgaggaaaatgtgcaataaccaactcatttcccgggcaattccgccc
gttccgaatgatacgaacaactgagactgagccgcaaattggttcagtcct
tttacatggcagccagagggctttgtgcacttgacatttgtgaaaaagaa
agtaaaatattttactaaaacaatgcgagctgaataatggaggcagatac
aatggcgacaattaaagatatcgcgaggaagcgggattttcaatctcaa
ccgtttcccgcggttttaataacgatgaaagcctttctgttcctgatgag
acacgggagaaaatctatgaagcggcggaaaagctcaattaccgcaaaaa
aacagtaaggccgctgggtgaaacatattgcggtttttatattggctgacag
ataaagaagaattagaagatgtctattttaaaacgatgagattagaagta
gagaaactggcgaaagcattcaatgtcgatatgaccactataaaatagc
ggatggaatcgagagcattcctgaacatacgggaagggtttattgccgtcg
gcacattttcagatgaagagctggctttcctcagaaatctcactgaaaac
ggcgtgttcacgattcaactcctgatcccgatcattttgactcggttaag
gcccgatttggcacaatgacaaggaagacggtaaacatcctgactgaga
aggggcataagagcatcgggttttatcggcggcacatacaaaaatccgaat
accaatcaggatgaaatggacatccgtgaacaaaccttcagatcctatat
gagggaaaaagccatgctggacgagcgtatatattttctgtcatcgcggat
tctctgtagaaaacggctaccgcctgatgtcagcagcgatcgacacatta
ggcgatcagcttccgactgcttttatgattgcagcggacccgattgcagt
gggctgtctgcaagccctgaacgaaaaaggaattgccatacacaacaggg
taagcattgtgagtatcaacaacatcagcttcgcaaggtatgtctgcct
cctctgacgacggtttcatattgatatacatgaattatgtaaaaaacgctgt
tcaattactgcttgaacaagtgcaggacaagagaagaacggtaaaaaacat
tatatgtgggcgagaattaatcgtcaggaagagtatgaattaaggatga
cttaggacactaagtcattttttattttaggtaaaaaaatttactctatga
agtaaatagtttgtttacacattttctcaggcatgctatattatctttaa
agcgctttcattcctaccgaaagggtgacaatcaatgaaaatggcaaaaa
agtgttccgtattcatgctctgcgagctgtcagtttatccttggcggct
tgcggcccaaaggaaagcagcagcgccaaatcgagttcaaaaagggtcaga
gcttgttgtatgggaggataaaagaaaagagcaacggcattaaagacgctg
tggctgcatttgaaaaagagcatgatgtgaaggtcaaagtcgttgaaaa
ccgtatgccaaagcagattgaagatttgcaatggatggaccggccggcac
aggccctgacgtgttaacaatgccaggggaccaaactcggaaccgctgtca
cggaaaggattactcaaggaattacatgtcaaaaaagcgttcaatcactt
tatactgacgcttccattcagctctcaaatggtagatcaaaaagctttatgg
actgccaaaagcggctcgaacgactgtgcttttttacaacaaagatctca
tcacagaaaaggaattgcccaaaaacgctggaagagtgggtacgactattcc

Exemple traité : fragment de 8300 pb du génome de *Bacillus subtilis*

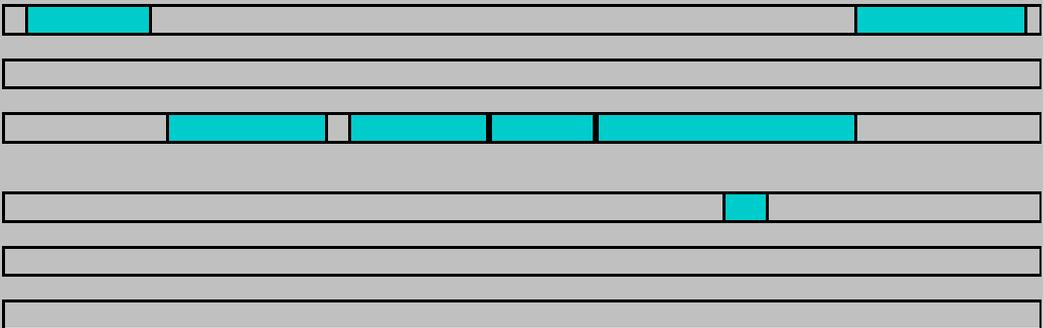
Résultat de ORF Finder : ORFs de plus de 300 pb

NCBI **ORF Finder** Entrez ?

BS 1-8301

View 1 GenBank Redraw 300

SixFrames



Frame	from	to	Length
+3	4773	6833	2061
+1	6838	8202	1365
+3	1335	2600	1266
+3	2778	3896	1119
+1	187	1194	1008
+3	3900	4751	852
-1	5770	6117	348

Limites d'ORF Finder:

- ne prend en compte qu'un seul codon initiateur *ATG* alors que les codons *GTG* et *TTG* sont aussi des codons initiateurs chez les procaryotes (chez *B. subtilis* *GTG* 13%, *TTG* 9%)
- ne prend pas en compte le biais de l'utilisation des triplets existant dans les phases codantes car structurées en codons.

Traitement de l'information de type contenu

Prise en compte du biais de l'utilisation des triplets existant dans les phases codantes par rapport aux régions non codantes car structurées en codons.

Biais dans l'utilisation des codons dus à :

- la dégénérescence du code génétique (61 codons → 20 aa)
- la composition en bases de l'organisme ou de la région génomique (isochores chez les vertébrés) (riche ou pauvre en C+G)
- du taux d'expression du gène : il a été montré chez *E. coli* que les gènes fortement exprimés utilisaient préférentiellement certains codons correspondant aux ARNt les plus abondants dans la cellule (efficacité de la traduction, coadaptation codons/ARNt).



utilisation de méthodes statistiques prenant en compte ces biais d'utilisation des codons.

Plus récemment avec l'augmentation des données pour établir les systèmes de référence, prise en compte de la composition en hexanucléotides (mots de longueur 6).

Présentation de GeneMark

(Borodovsky et al., Nucleic Acids Res.,22,4756-67)

La méthode repose sur le modèle probabiliste suivant appelé modèle de Markov:

Hypothèse 1: La probabilité d'observer une base à une position donnée dépend:

- des bases précédant cette position
- de sa localisation dans le codon

Modélisé par

modèle de Markov homogène pour les régions non-codantes.

modèle de Markov non-homogène pour les séquences codantes.

Hypothèse 2: Une région particulière ne peut être que dans un des 7 états suivants:

- 1. codant en phase 1 sur le brin direct
- 2. codant en phase 2 sur le brin direct
- 3. codant en phase 3 sur le brin direct
- 4. codant en phase 4 sur le brin indirect
- 5. codant en phase 5 sur le brin indirect
- 6. codant en phase 6 sur le brin indirect
- 7. non-codant

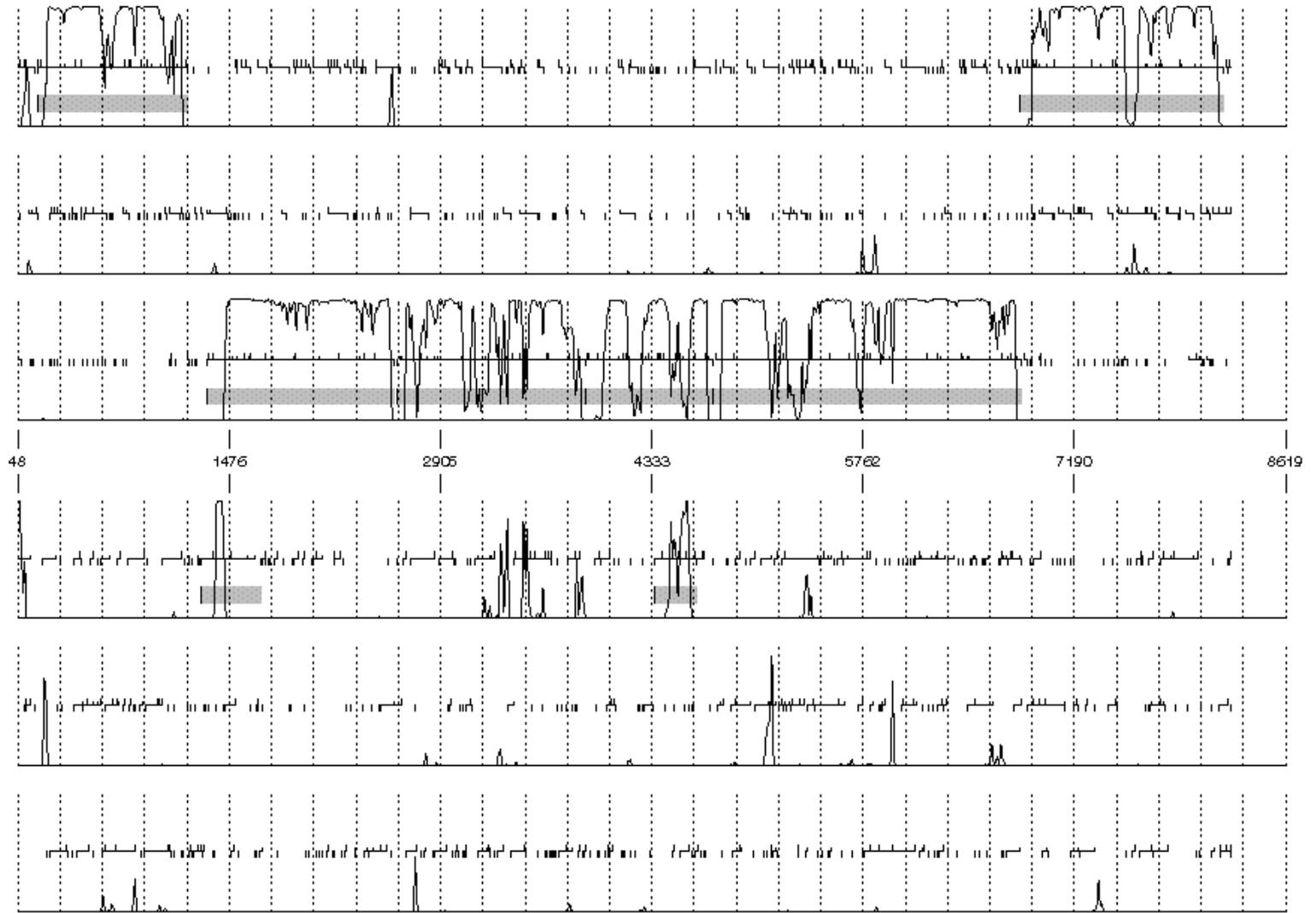
Prédiction : calculer les probabilités d'observer la région dans un état i sachant que l'un des 7 états est réalisé (formule de Bayes).

Modèle de Markov

Un modèle de Markov d'ordre k appliqué aux séquences ADN est entièrement défini par les deux probabilités suivantes :

$$\left[\begin{array}{l} P_0(w_1^k) \longrightarrow \text{Probabilité initiale du mot } w^k \\ P(x / w^k) \longrightarrow \text{Probabilité d'observer } x \text{ sachant que le mot } w^k \\ \text{le précède} \end{array} \right.$$

Résultat graphique de GeneMark sur le fragment de *B. subtilis*



Résultat de GeneMark sur le fragment de *B. subtilis*

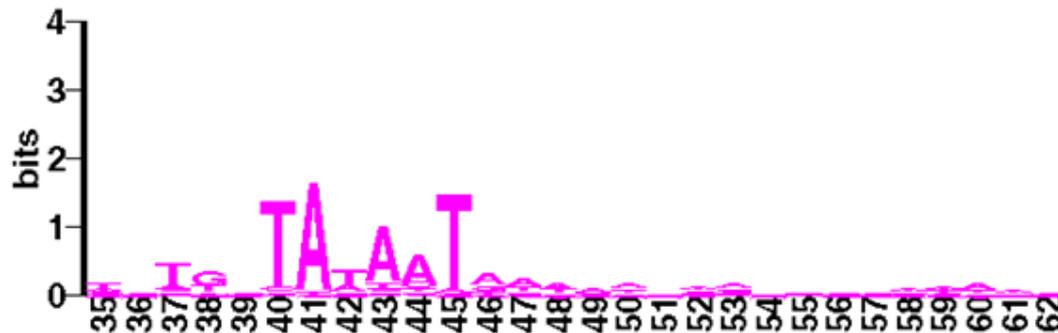
List of Open reading frames predicted as CDSs, shown with alternate starts
(regions from start to stop codon w/ coding function >0.50)

Left end	Right end	DNA Strand	Coding Frame	Avg Prob	Start Prob	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	
187	1194	direct	fr 1	0.80	0.99	-> A Idem ORF Finder
202	1194	direct	fr 1	0.81	0.89	
367	1194	direct	fr 1	0.82	0.29	
436	1194	direct	fr 1	0.81	0.03	
481	1194	direct	fr 1	0.80	0.02	
1335	2600	direct	fr 3	0.85	0.01	-> B Idem ORF Finder
1341	2600	direct	fr 3	0.85	0.00	
1365	2600	direct	fr 3	0.87	0.08	
1500	2600	direct	fr 3	0.93	0.07	
1527	2600	direct	fr 3	0.93	0.00	
1581	2600	direct	fr 3	0.92	0.03	
2631	3896	direct	fr 3	0.73	0.67	
2640	3896	direct	fr 3	0.73	0.77	-> C
2778	3896	direct	fr 3	0.76	0.53	-> ORF Finder
2814	3896	direct	fr 3	0.75	0.02	
2868	3896	direct	fr 3	0.74	0.40	
3900	4751	direct	fr 3	0.65	0.17	-> ORF Finder
3912	4751	direct	fr 3	0.66	0.02	
3966	4751	direct	fr 3	0.71	0.34	-> D
4116	4751	direct	fr 3	0.71	0.11	
4137	4751	direct	fr 3	0.70	0.02	
4158	4751	direct	fr 3	0.69	0.06	
4770	6833	direct	fr 3	0.85	0.76	
4773	6833	direct	fr 3	0.85	0.82	-> E Idem ORF Finder
4815	6833	direct	fr 3	0.86	0.12	
4890	6833	direct	fr 3	0.85	0.05	
5226	6833	direct	fr 3	0.85	0.01	
6838	8202	direct	fr 1	0.79	0.03	-> ORF Finder
6877	8202	direct	fr 1	0.82	0.86	-> F
6913	8202	direct	fr 1	0.83	0.67	
6925	8202	direct	fr 1	0.83	0.01	
6931	8202	direct	fr 1	0.83	0.01	
6952	8202	direct	fr 1	0.84	0.00	
7009	8202	direct	fr 1	0.85	0.63	
7057	8202	direct	fr 1	0.86	0.28	

Traitement de l'information de type signal

Différentes façon de représenter la conservation des séquences impliquées dans un processus donné (promoteur lors de la transcription, ribosome binding site lors de la traduction, jonction d'épissage etc...) et ensuite de rechercher ces « signaux » dans une nouvelle séquence.

Compilation of *Bacillus subtilis* sigma A-dependent promoter elements



Recherche des signaux d'initiation de la traduction

Programme utilisé: Scan_For_Matches

Motif du Shine-Dalgarno recherché : **GGAGG 6...11 DTG** correspond à la présence de la séquence GGAGG à 6 ou 11 pb en amont d'un codon AUG, GUG ou UUG.

Résultats:

```
BS: [189, 204] : ggagg cagataca atg -> A
BS: [3175, 3192]: ggagg tcgacttttt ttg -> dans le gène C
BS: [3887, 3902]: ggagg cataaggt atg -> D
BS: [4760, 4775]: ggagg agaatgtg atg -> E
BS: [7501, 7516]: ggagg atttgccg gtg -> dans le gène F
```

Donc:

Gène A : début en 202
Gène D : début en 3900
Gène E : début en 4773

Les autres SD des gènes B, C et F trouvés avec une autre représentation (matrice de poids) car ils sont modifiés.

```
AAGGAGGTG      consensus
GAAAGGGTG      7  ATG pour B
AGA GAGGTG      6  GTG pour C
GGGGGGATG      5  ATG pour F
```

Unités de traduction prédites

202	1194	direct	fr 1	-> A	Patscan
1335	2600	direct	fr 3	-> B	SD modifié
2640	3896	direct	fr 3	-> C	SD modifié
3900	4751	direct	fr 3	-> D	Patscan
4773	6833	direct	fr 3	-> E	Patscan
6877	8202	direct	fr 1	-> F	SD modifié

Recherche des unités de transcription

Chez *B. subtilis*, l'initiation de la transcription fait intervenir le facteur sigma A qui reconnaît une séquence spécifique localisée environ en -10 et -35 pb du +1 de transcription.

Séquence consensus: TTGACA 16...35 TATAAT

Grand nombre de promoteurs de type sigma A identifiés expérimentalement chez *B. subtilis*:



matrices de poids

Représentation : Matrice de poids ou PWM (Position Weight Matrix)

Un exemple simple : 242 séquences de promoteurs (-10) chez *E. coli* :

Normalisation de la matrice : log matrice $\log_2(f_{b,i}/P_b)$

$f_{b,i}$ = fréquence observée de la base b à la position i dans toutes les séquences

P_b = fréquence de cette base dans l'ensemble du génome

Pos.	1	2	3	4	5	6
A	-2.76	1.88	0.06	1.23	0.96	-2.92
C	-1.46	-3.11	-1.22	-1.00	-0.22	-2.21
G	-1.76	-5.00	-1.06	-0.67	-1.06	-3.58
T	1.67	-1.66	1.04	-1.00	-0.49	1.84

Le rapport $f_{b,i}/P_b$ est une mesure de l'écart entre fréquence observée et attendue.

Résultats de la recherche des promoteurs

Utilisation du programme Scan_For_Matches et de la matrice de poids



-35 **-10**
BS:[1264,1292]: tttaca cattttctcaggcatgc tatatt
BS:[131,158] : ttgaca tttgtgaaaaagaaag taaaat

Recherche des terminateurs de transcription

2 types de terminateurs :

- **Rho dépendant. Une protéine, le facteur ρ , aide au décrochage de l'ARN polymérase.**
- **Rho indépendant. Pas d'intervention de protéines.**

Au niveau séquence, on ne sait modéliser que les seconds.

Mécanisme proposé pour les terminateurs Rho indépendant.

Quand l'ARN est en cours de transcription, on a une hybridation ARN/ADN sur environ 12 pb. Le site de terminaison de la transcription est précédé par une séquence capable de former une structure secondaire stable. Il y a compétition entre la formation de cette structure et l'appariement avec l'ADN. La présence d'un poly(U) en cours de synthèse déplace l'équilibre en faveur de la tige-boucle et il y a alors décrochage de l'ARN et arrêt de la transcription.

Dans les séquences, on va donc rechercher des séquences répétées inversées suivies d'un poly(U).

Termineurs rho indépendant

Le modèle : Formation d'une tige boucle en amont d'une région riche en U qui déstabilise l'appariement ADN/ARN et conduit au décrochage de l'ARN.

Deux classes de termineurs:

- petite tige de 5 à 7 pb très stable et d'une boucle de 4 pb suivie d'une région riche en U.
- une longue tige qui peut se décomposer en deux tiges imbriquées l'une dans l'autre.
 - La première plus stable doit faire au moins 3 pb de long avec un appariement GC à son pied.
 - La seconde est incluse dans la première et comporte au moins 3 appariements. Elle est généralement moins stable que la première. La boucle est de 3 à 7 pb de long.

Résultat de la recherche des terminateurs sur le fragment de *B. subtilis*

1199-1223

```

  A C
G   A
G-C
T-A
T-A
C-G
A-T
G-C
T-A
  T
  T
  T
  T
  T
  T

```

6843-6866

```

      T
  A   A
  G.T
  C-G
  T.G
  C-G
  G-C
  C-G
  C-G
    A
    T
    T
    C
    T
    T
    T

```

75-103

```

  A A
  C   A
  G.T
  C-G
  C-G
  G.T
  A-T
  G-C
  T-A
  C-G
  A-T
  G-C
    T
    T
    T
    T
    T

```

8215-8256

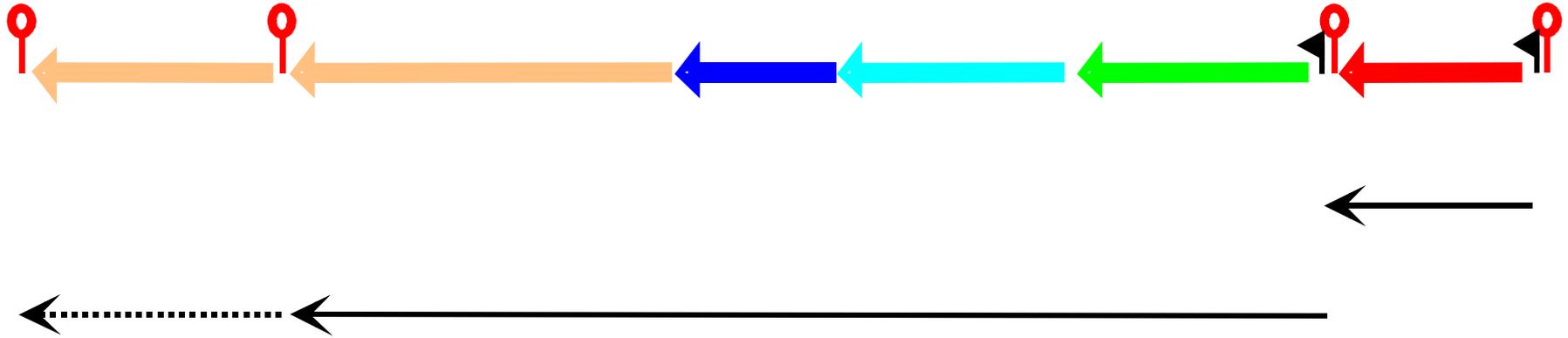
```

      T C
  A   A
  A-T
  A-T
  C-G
  A-T
  A-T
  T-A
  G.T
  T.G
  A-T
  G-C
  A-T
  G-C
  T-A
  A-T
  C-G
  C-G

```

ATCATT

Prédiction des unités de traduction et de transcription



-  terminateur rho-indépendant
-  promoteurs de transcription de type sigma
-  transcrit putatif

Prédictions fonctionnelles

Identification

- homologues
- motifs
- domaines

Localisation cellulaire

- fragments trans-membranaires
- peptide signal

Structure

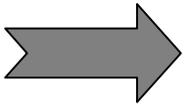
- secondaire
- tertiaire

Recherche de liens fonctionnelles

- réseaux de régulation
- voies métaboliques
- interactions moléculaires

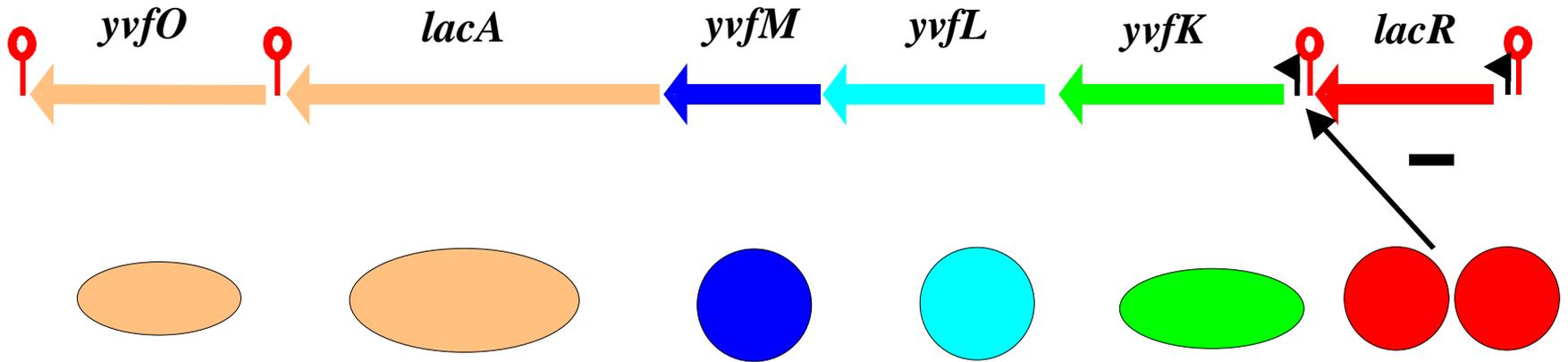
Prédiction fonctionnelle

Recherche par similitude dans les bases de données: programme BLAST

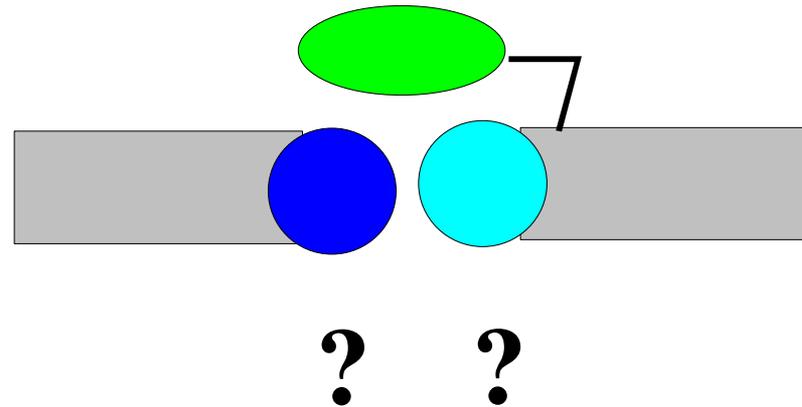


- **A LACR** protéine régulatrice de type LacI/GalR
- **B YVFK** protéine affine d'un ABC transporteur
- **C YVFL** perméase d'un ABC transporteur
- **D YVFM** perméase d'un ABC transporteur
- **E LACA** galactosidase
- **F YVFO** arabino-galactosidase

Synthèse des résultats



Systeme à la membrane



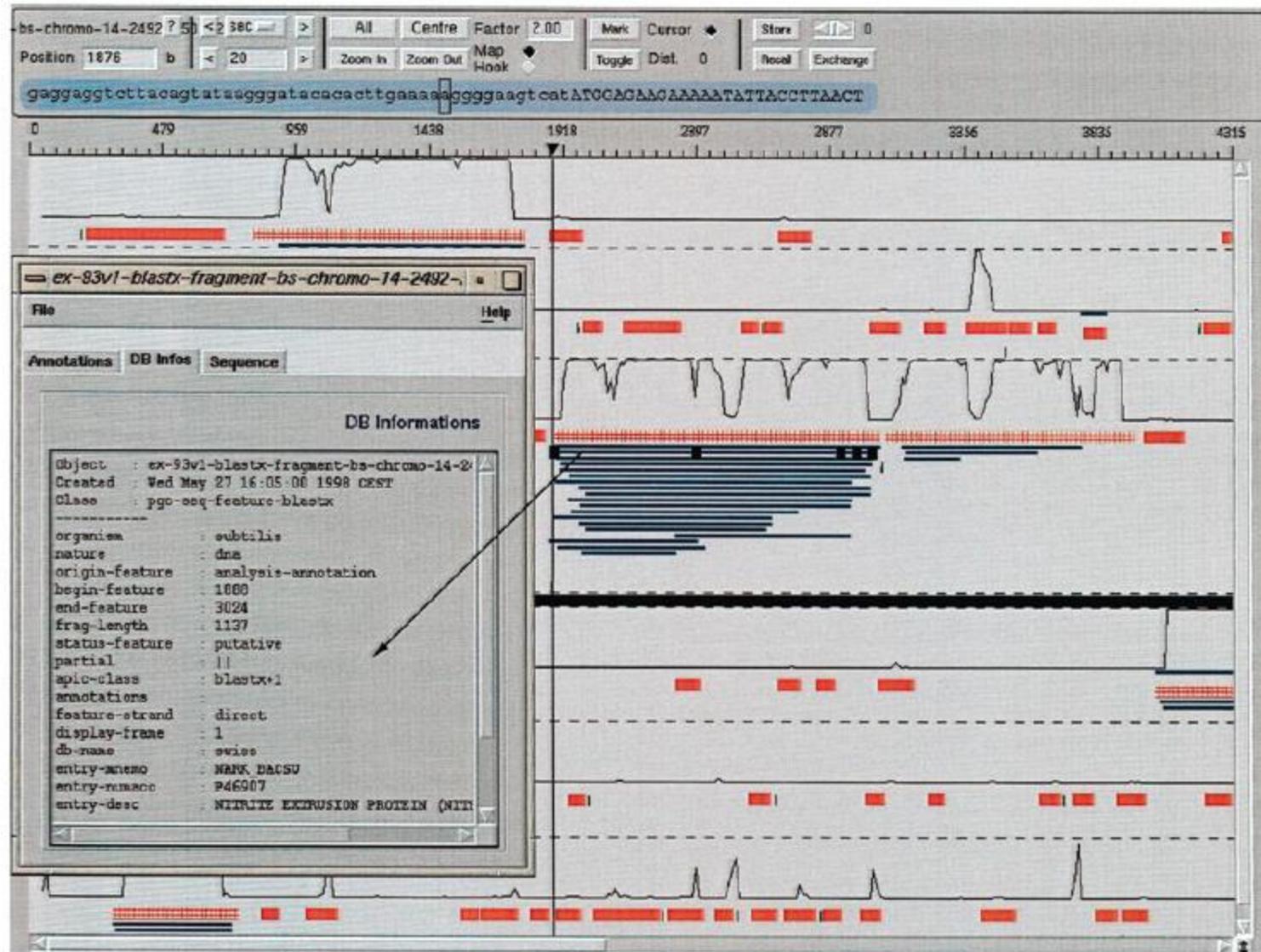
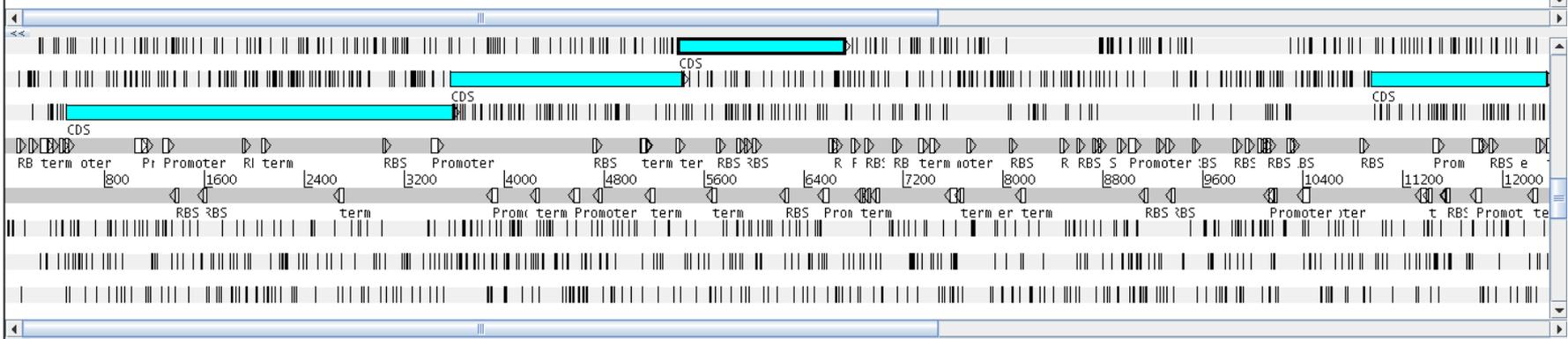
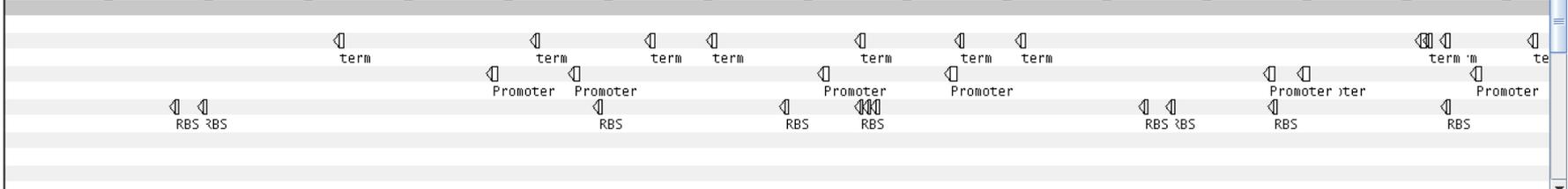
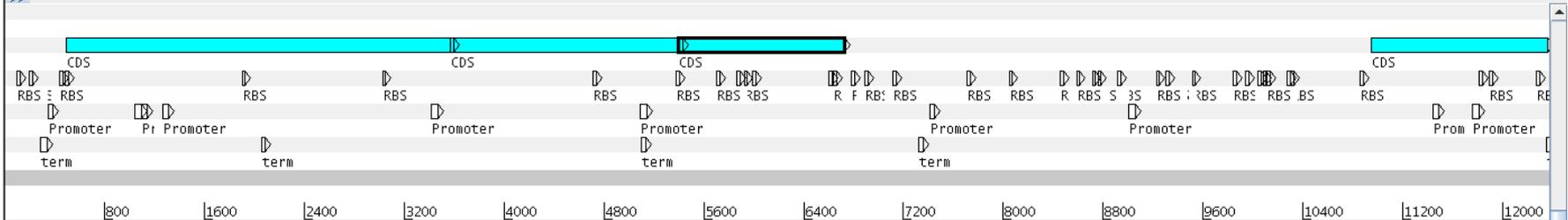


Fig. 6. Superimposition of results from three different strategies in the Imagenes Result Manager (Cartographic Interface). Results obtained with the CDS searching strategy are shown in red boxes (CDSs) and green triangles (RBSs), those obtained with the Blastx strategy are shown in blue rectangles and, finally, the GeneMark[©] coding predictions are displayed as black curves. The results are given in each of the six frames.



```
I * N P Y I H L Q I I I * F G F L + Y I K T # K M R I L R I S I S Y Y M T F A T I H Y F G N K Y W Y L A G H Y M K Q Y I L S C K R
# Y E I L I Y T Y R L L Y D S G S F S T S R L K K * E F S G Y R S V I T * P L Q R F I I S G T N T G I + Q D T I * N N T Y F P A S A
N M K S L Y T P T D Y M I R V P L V H O D L K N E N S Q D I D O L L H D L C N D S L F R E O I L V S S R T L Y E T I H T F L O A
A A T A T C A A T C C T T A T A T A C A C C T A C A G A T T A T A T A T G A T T C G G G T T C C T T A G T A C A T C A A G A C T T A A A A T G A G A A T T C T C A G G A T A T C G A T C A G T T A T T A C A T G A C C T T G C A A C G A T T C A T T A T T T C G G G A C A A A A T A C T G G T A T C T A G C A G G A C A C T A T A T G A A C A A T A C A C T T T C C T G C A A G G C C
500 520 540 560 580 600 620 640 660 680
T T A T A C C T T A G G A A T A T G T G G A T G T C T A A T A T A C T A A G C C C A A G C C A A T C A T G T A G T T C T G A A T T T T T A C T C T T A A G A G C T C C T A T A G C T A G T C A A T A A T G T A C T G G A A C G T T G C T A A G T A A A A A G C C C T T G T T T A T G A C C A T A G A C C A T A G A T C G T C C T G T G A T A T A C T T T G T T A T G T A G A A G G A C G T T C G C G
L I F D K Y V G V S # # I I R T G K T C * S K F F S F E * S I S * N N C S R Q L S E N N R S C I S T D L L V S Y S V I C V K R C A G
I H F G # I C R C I I I H N P N R # Y M L V # F I L I R L I D I L # # M V K A V I * # K P F L Y Q Y R A P C + I F C Y M S E Q L R F
Y S I R I Y V + L N N Y S E P E K L V D L S L F H S N E P Y R D T I V H G K C R N M I E P V F V P I + C S V I H F L V Y K G A L A
```

CDS	5395	6720	none
CDS	10946	12349	none
RBS	97	114	
RBS	193	210	
RBS	439	451	
RBS	478	497	
RBS	1367	1384	c

Modèles de gènes : génomes procaryotes

Modèle de Markov caché (HMM : Hidden Markov Model)

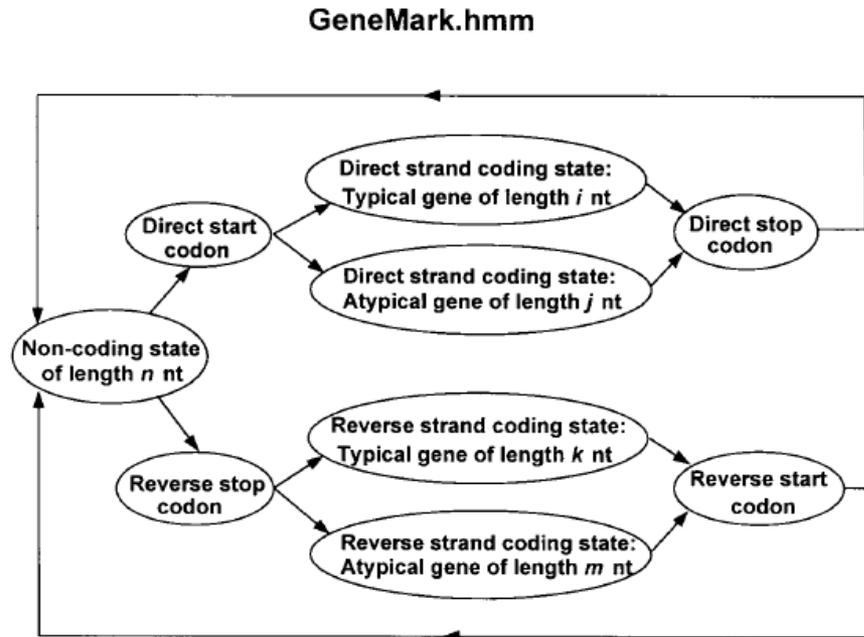


Figure 1. Hidden Markov model of a prokaryotic nucleotide sequence used in the GeneMark.hmm algorithm. The hidden states of the model are represented as ovals in the figure, and arrows correspond to allowed transitions between the states.

(extrait de *Nucleic Acids Res.* (1998), 26, 1107-1115)

Modèles de gènes : génomes procaryotes

Graphe orienté sans circuit (DAG : Directed Acyclic Graph)

FrameD : Nucleic Acids Res., (2003), 31, 3738-41

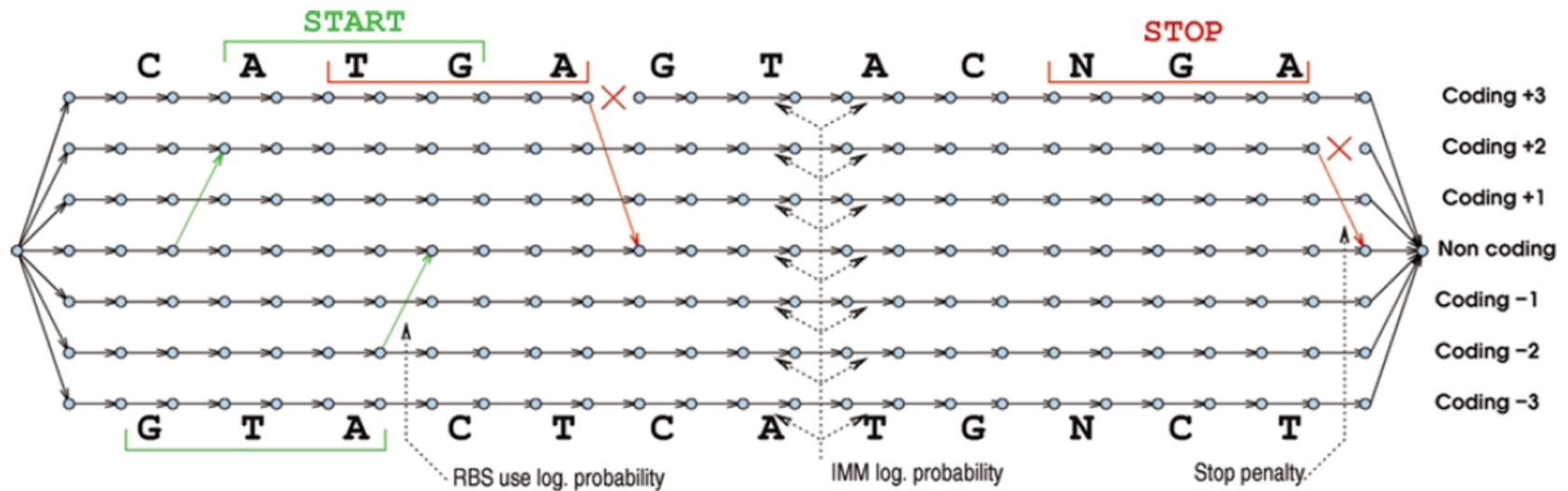
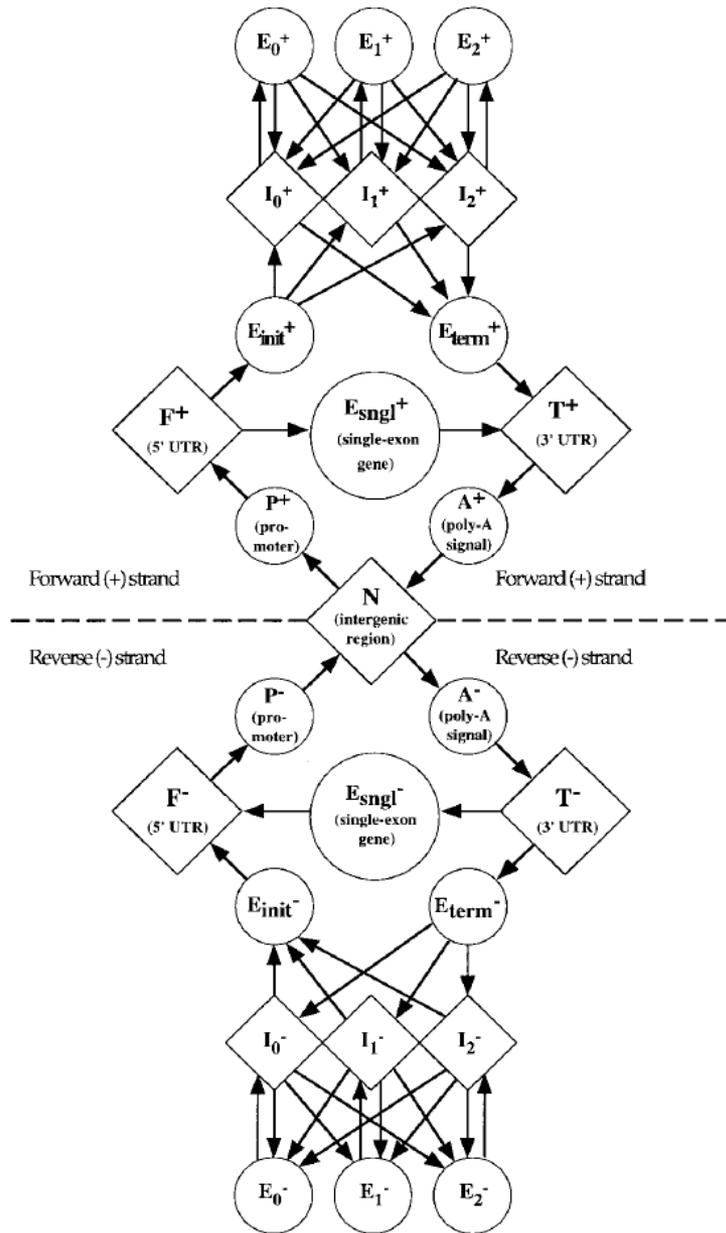


Figure 1. A simplified view of the directed acyclic graph built for analyzing the sequence CATGAGTACNGA. This view ignores the additional complexity induced by gene overlapping regions and frameshift modeling. The occurrence of a START codon at position 2 to 4 induces a 'signal' edge that goes from the non-coding track to the +2 coding track. Similarly, the occurrence of the NGA codon at the end induces a STOP signal edge. Edge weights sources are indicated using dotted arrows.

Modèles de gènes : génomes eucaryotes

Modèle de Markov caché (HMM : Hidden Markov Model)

Exemple du modèle de GENSCAN
(extrait de J. Mol. Biol. (1997) 268, 78-94)



Distribution des longueurs (extrait de J. Mol. Biol. (1997) 268, 78-94)

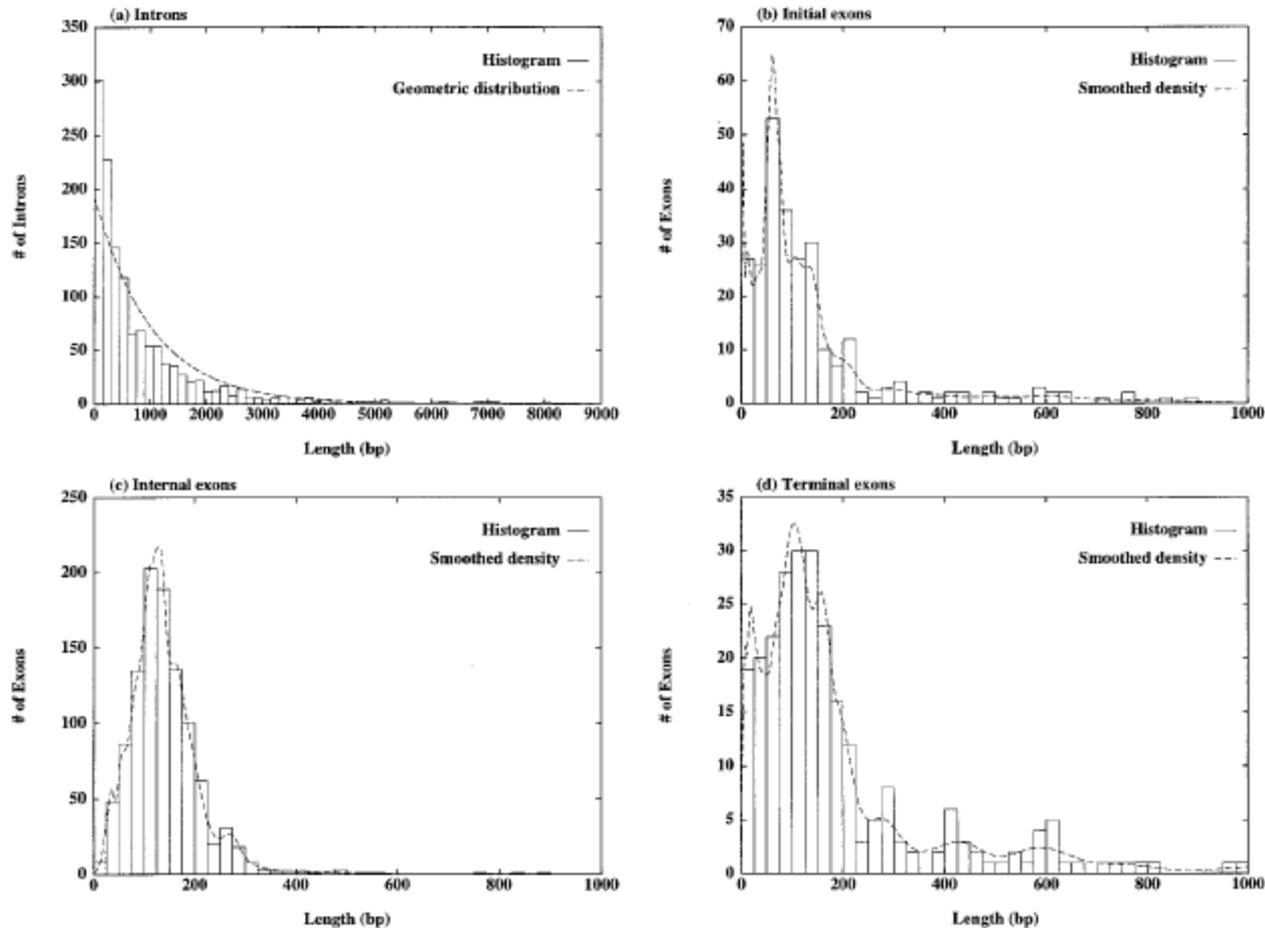
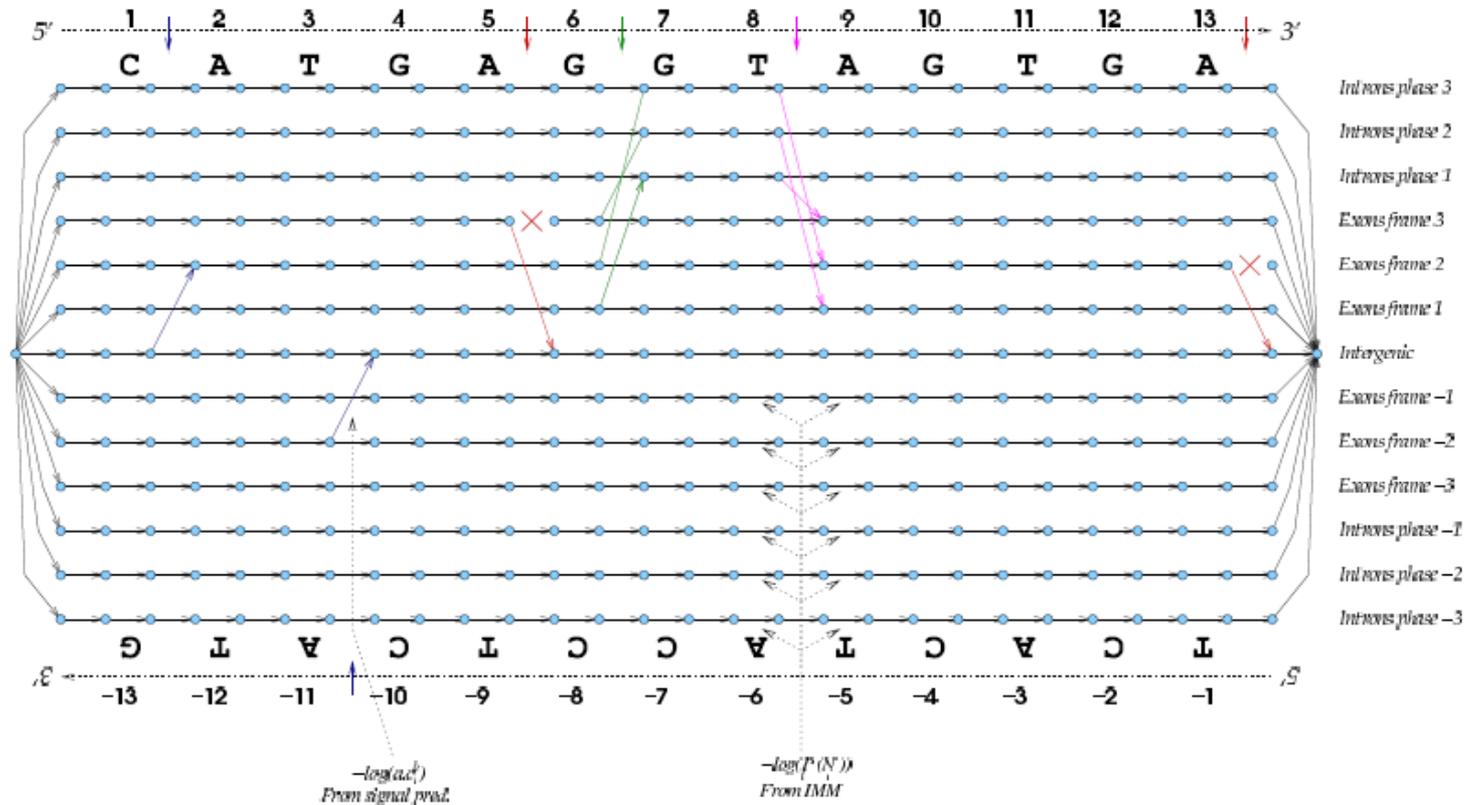


Figure 4. Length distributions are shown for (a) 1254 introns; (b) 238 initial exons; (c) 1151 internal exons; and (d) 238 terminal exons from the 238 multi-exon genes of the learning set \mathcal{L} . Histograms (continuous lines) were derived with a bin size of 300 bp in (a), and 25 bp in (b), (c), (d). The broken line in (a) shows a geometric (exponential) distribution with parameters derived from the mean of the intron lengths; broken lines in (b), (c) and (d) are the smoothed empirical distributions of exon lengths used by GENSCAN (details given by Burge, 1997). Note different horizontal and vertical scales are used in (a), (b), (c), (d) and that multimodality in (b) and (d) may, in part, reflect relatively small sample sizes.

Modèles de gènes : génomes eucaryotes

Graphe orienté sans circuit (DAG : Directed Acyclic Graph)

EuGène : LNCS, 2066, 118-133. Springer Verlag



Information de type similarité

Information externe à la séquence elle-même (de type extrinsèque)
contrairement au contenu statistique ou aux signaux qui sont internes à la
séquence (de type intrinsèque)

Comparer la séquence à analyser avec des séquences connues peut permettre
de refléter la présence de gènes et donner des informations sur leur
structure. Notamment, la structure en exons/introns pour les gènes
eucaryotes.

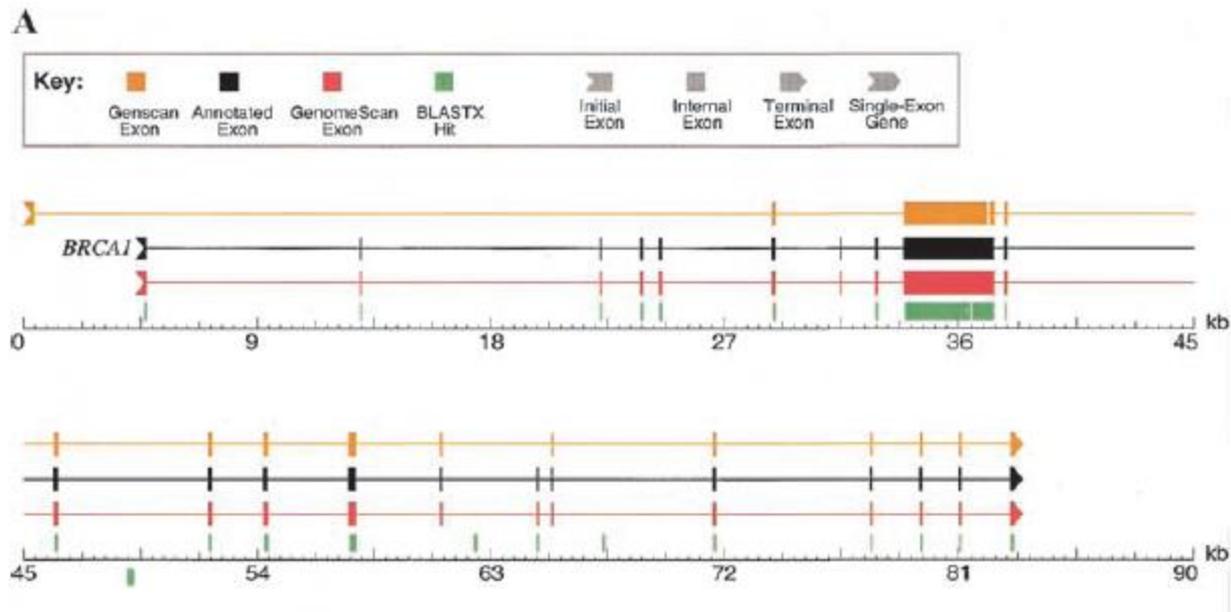
Types de séquences utilisées pour la comparaison :

- les ADNc
- les EST
- les protéines
- des séquences génomiques

Prise en compte de la similarité

Avec des séquences protéiques : GENOMESCAN (intégration de cette information dans le modèle GENSCAN).

Exemple d'un résultat de prédiction (extrait de *Genome Research* (2001), 11, 803-816)



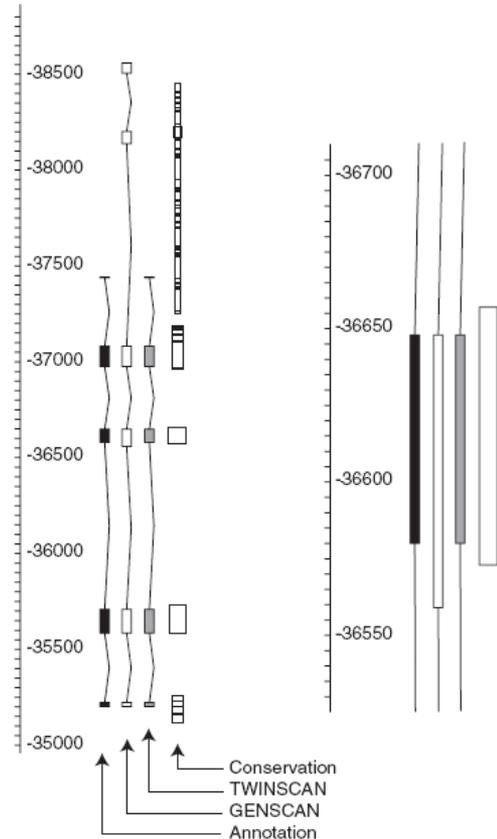
Prise en compte de la similarité

Avec des séquences génomiques : TWINSCAN (intégration de cette information dans le modèle GENSCAN).

Codage de la conservation

```
          10      20      30
123456789|123456789|123456789|123456789
ATTTAGCCTACTGAAATGGACCGCTTCAGCATGGTATCC
||:||||.....|:|:|||||||:|:|:|:|:|:|
```

Fig. 1. An example DNA sequence together with the corresponding conservation sequence.



Exemple d'un résultat de prédiction
(extrait de Bioinformatics (2001), 17 suppl. 1, S140-S148)

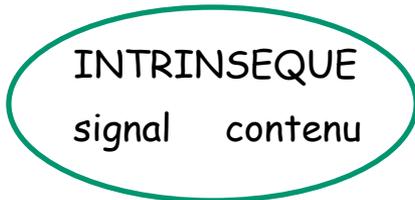
Fig. 5. Detailed view of the annotation, gene predictions and conservation at the L44L gene (AAB47245.1) from the *Mus musculus* Bruton's tyrosine kinase locus (U58105.1). The magnification at right shows the region around exon 3. The width of boxes representing BLAST alignments corresponds to the quality of the alignment. The image comes from ACEDB.

Evolution de l'intégration des sources d'informations

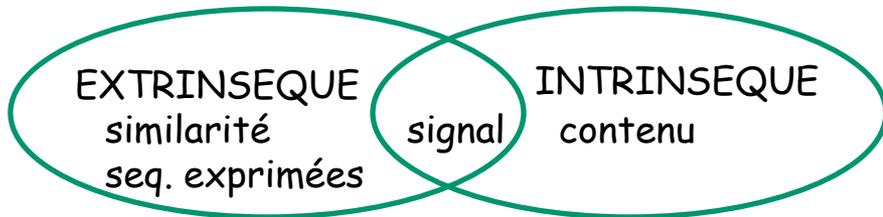
(extrait de la thèse de Sylvain Foissac, 2004)



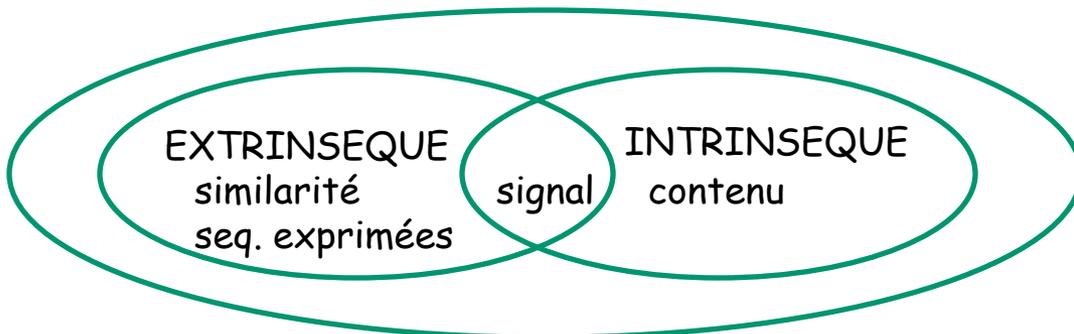
Deux sources traitées par des méthodes indépendantes (ex : Staden, 1984; Gelfand, 1990)



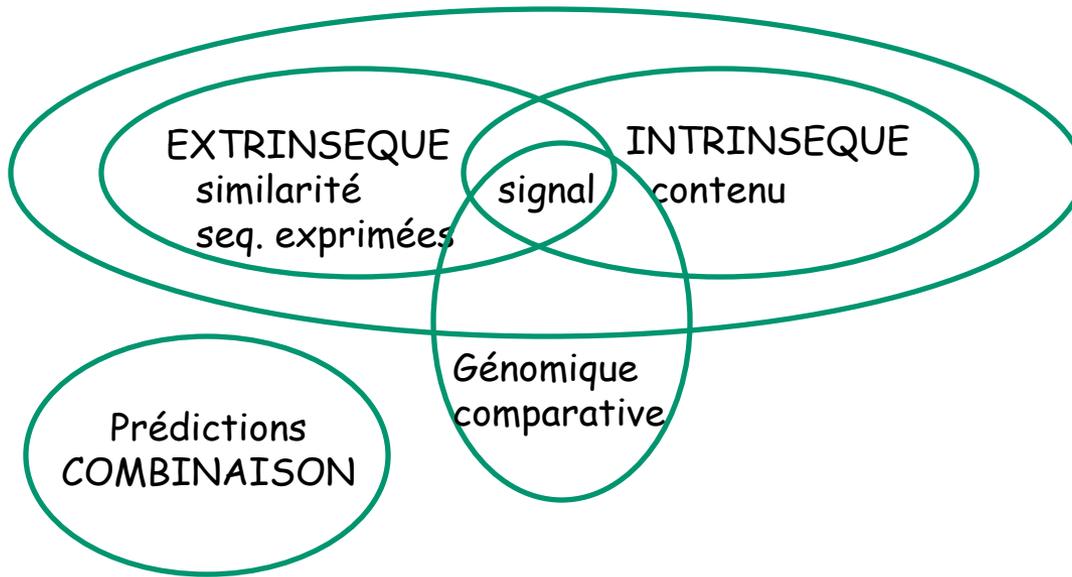
Intégration de ces deux sources dans un même logiciel (ex : Guigo et al., 1992, logiciel GENSCAN (Burge et Karlin, 1997)



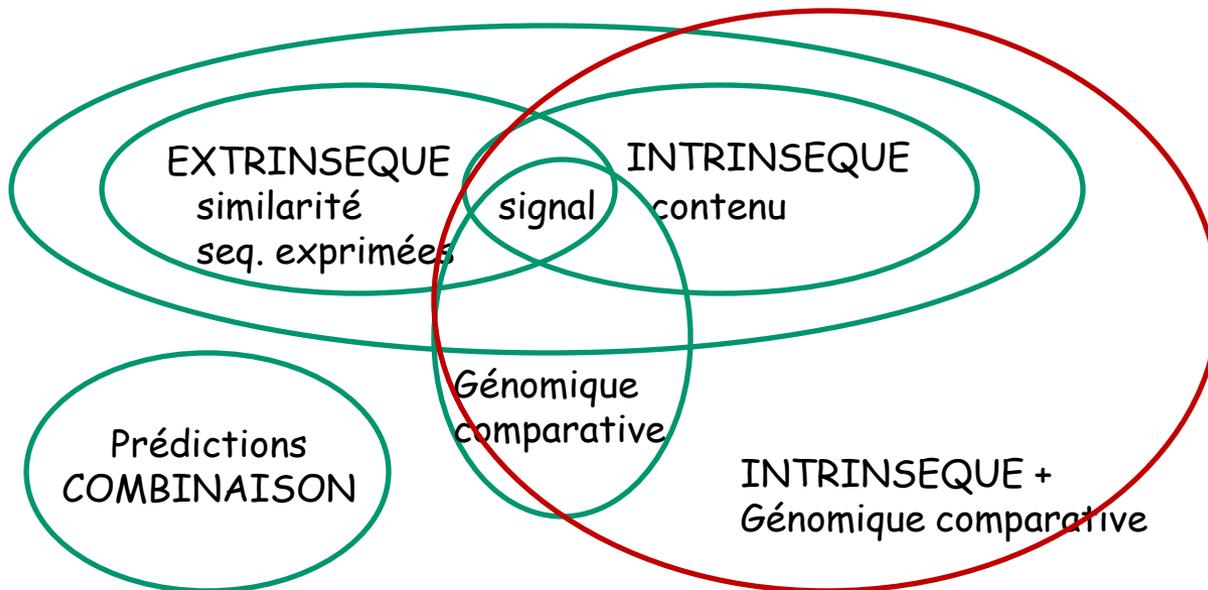
Augmentation des données d'expression, prise en compte de la similarité de séquences (Borodovsky et al., 1994, Fickett, 1995)



Intégration de ces deux types d'information dans de nombreux logiciels. GENOMESCAN (Yeh et al., 2001) résulte de l'intégration de similarité protéique dans GENSCAN



Conservation entre séquences génomiques exploitées en combinaison seulement avec des informations de type signal



Génomique comparative intégrée uniquement dans des méthodes intrinsèque. Par exemple, TWINSCAN (Korf et al., 2001) intègre la génomique comparative dans GENSCAN.