

Projet Biogenouest Génomique Intégrative

Judi 04 Avril 2010 - IRTUN Nantes

Compte Rendu – rédigé par D. Baron

Coordinateurs: R. Houlgatte et C. Pineau
Animateurs : D. Baron et N. Le Meur

I. Introduction

A. Bilan de l'action : de la journée de lancement à Gen2Bio 2010

Le projet : ce programme fédérateur « Génomique intégrative » a été lancé à Rennes lors de la première réunion le 18 janvier 2010 à l'IRISA. Il vise à comprendre les problèmes inhérents à l'intégration des données de génomique puis à mettre en place des standards et des méthodes (existants ou à développer) visant à intégrer et analyser au mieux ces données hétérogènes. La mise en place de ces outils devrait permettre une approche systémique de la biologie en couvrant les différents champs d'investigation de Biogenouest (Vie, Santé, Mer, Agronomie).

Les données : l'identification des données générées a été réalisée sous la forme d'une enquête des différentes plateformes technologiques de Biogenouest. Sept plateformes sur les 15 identifiées ont répondu pour l'instant à cette enquête. Ces premières réponses montrent très clairement que les données générées (images et fichiers de données alpha-numérique) sont très souvent à haut débit, subissent souvent un prétraitement (nettoyage assez sommaire) et sont analysées avec des logiciels commerciaux (recommandés en tout cas) alors que les analyses plus poussées se font sous forme de collaboration. Pour un échantillon donné, les analyses sont faites de plus en plus souvent à plusieurs niveaux (ex : transcriptome et protéome). La diversité des échantillons biologiques augmente couvrant un large panel du vivant (ex : huitre, algue, porc, homme,...), avec une particularité pour les études environnementale pour lesquelles un échantillon contient des mélanges de génomes. Dans l'ensemble, les échantillons amenés aux plateformes pour analyse sont peu annotés (méta-données pour donner un sens biologique) ; seules certaines informations sur la qualité et la quantité des échantillons sont fournies.

Les stratégies : les stratégies de travail mises en place sont basées d'une part sur la communication, les formations et le consulting. Un site web dédié à ce projet est déjà mis en place (<http://int-gen.genouest.org/>). Il rassemble notamment l'ensemble des informations et bilans des différentes journées scientifiques mais permet aussi de poster (format « blog ») des questions, commentaires ou documents (ex : publications remarquables dans le domaine). Ce projet a aussi été présenté aux rencontres Biotech Gen2Bio le 30 mars 2010 à Saint-Malo (Palais du Grand-Large). Il a été très bien reçu au vu du taux de satisfaction enregistré suite à l'enquête menée auprès des personnes présentes (plus de 60 sur 94 inscrites initialement) à cet atelier. Les formations spécifiques restent encore à définir et seront dispensées par les différents experts du domaine.

D'autre part, pour répondre aux différents problèmes relatifs à l'intégration de données hétérogènes, des groupes thématiques spécialisés (séquençage NGS, Web-services, Ontologies et annotations fonctionnelles, représentation des données, modélisation, Biostatistiques) ont été mis en place. Chaque groupe est sous la responsabilité d'un coordinateur expert du domaine et travaille la question qui lui est propre lors de réunions de travail. Le bilan des réflexions de ces différents groupes se fera au fur et à mesure lors des prochaines journées « Génomique Intégrative ».

B. Programme

La journée s'est articulée autour de deux problématiques principales émanant des premières discussions et réflexions :

- La première concernait la mise en place d'identifiants communs à l'ensemble des technologies de génomique abordées quelque soit l'entité biologique à laquelle on s'adresse (Gènes, ARNm, Protéines,...). Elle s'est présentée sous la forme d'une table ronde animée par R. Houlgatte et C. Pineau dans la matinée.
- La deuxième était relative à la mise en place d'un répertoire commun de stockage et d'analyse des données de génomique au travers des différentes plateformes de Biogenouest. Plusieurs solutions techniques ont été présentées.

Ces deux points ont été accompagnés par différentes présentations illustrant les problèmes rencontrés et/ou solutions apportées quant à l'intégration des données.

Le programme est disponible en Annexe.

C. Participants

Pour des questions logistiques (buffet notamment) nous avons mis en place un formulaire d'inscription sur le site de la plateforme Genouest. L'inscription était gratuite mais obligatoire. Du fait du lieu de la journée, sur les 38 personnes inscrites, 25 venaient des Pays de Loire et seulement 13 de la région Bretagne.

La liste complète des inscrits est disponible en Annexe.

II. Résultats

A. Identifiants communs

Pour pouvoir intégrer les données de génomiques, il faut que le vocabulaire utilisé pour décrire les entités biologiques soit le même, indépendamment de l'organisme étudié et de la technologie employée. Il est donc nécessaire de converger vers des identifiants communs à l'ensemble des utilisateurs des différentes plateformes technologiques de Biogenouest.

Suite à l'enquête menée auprès de ces mêmes plateformes, les premières réflexions ont permis de mettre en évidence, pour la plupart des technologies utilisées, que quelque soit l'entité biologique mesurée, elles peuvent être reliées aux positions chromosomiques dans le génome de l'espèce étudiée. L'enquête menée auprès des participants de l'atelier Gen2Bio (21 réponses sur la soixantaine de participants) a aussi révélé que les identifiants les plus utilisés sont les identifiants EntrezGene suivis des identifiants Ensembl, GeneBank et SwissProt (ex-æquo). Ainsi, par exemple, que l'on s'intéresse aux niveaux de transcrits ou de protéines, les mesures peuvent être reliées facilement aux identifiants EntrezGene et SwissProt respectivement, puis aux localisations dans le génome considéré en passant par des API Ensembl disponibles. L'identifiant commun serait alors une couple espèce étudiée/localisation chromosomique.

Des solutions techniques existantes pourraient être envisagées. La première consisterait à se baser sur l'IPI – (International Protein Index) qui résulte d'un effort de l'EBI à intégrer les informations des bases Ensembl et Uniprot. Toutefois, les identifiants n'existent que pour un nombre d'espèces restreint (homme, souris, rat, poisson-zèbre, arabidopsis, poulet et vache). Il faudrait donc contacter les responsables de ce projet à l'EBI pour que nous puissions développer la même structure pour l'ensemble des organismes étudiés par les utilisateurs des plateformes technologiques de Biogenouest.

Une autre solution technique pourrait être la base MADGene développée par la plateforme Bio-informatique de Nantes. Cette base regroupe en effet de nombreux identifiants de gènes (HUGO et Synonyms, GeneBank, RefSeq, Unigene, Clones IMAGE, Ensembl) pour les 17 espèces d'Homologene. Elle contient aussi les positions chromosomiques de plusieurs espèces (Homme, souris,...) et pourrait être complétée par les informations relatives aux protéines (identifiants SwissProt/Uniprot notamment).

Toutefois, certains problèmes ne peuvent encore être résolus et demandent des réflexions supplémentaires. C'est le cas :

- des séquences répétées et transposons qui ne peuvent être reliés à une seule position dans le génome étudié.
- des contigs et des séquences partielles qui ne peuvent être facilement reliés à une position dans le génome.
- des échantillons environnementaux (mélange de génomes multiples dans un même biotope) pour lesquels le problème est encore plus complexe puisqu'on ne sait même pas *a priori* à quel génome les entités mesurées peuvent être reliés. Ainsi, en génomique environnementale, lorsque des variations de mesures sont observées, il est difficile de distinguer l'origine : expression qui change dans une population microbienne ou bien variation de la composition des populations microbiennes dans le sol.
- des insertions et délétions qui créent un décalage des positions dans le génome.

Les premières discussions de la table ronde ont laissé entrevoir une solution qui serait de relier la mesure des entités biologiques à une probabilité d'appartenance à une espèce (surtout pour les biotopes) et une probabilité d'identité (ex : probabilité d'être une actine) et de position dans le génome. A Noter également que pour les biotopes, des bases d'annotation des génomes microbien existent (ex : Projet MAGE, « Magnifying Genomes, Microbial Genome Annotation System ») et peuvent servir de point de départ à l'élaboration d'identifiants.

Il a été aussi défini de travailler sur les annotations fonctionnelles des échantillons (objet de la prochaine rencontre notamment). Ce problème de l'annotation (standard et ontologies) reste encore non élucidé pour certaines thématiques pour lesquelles l'échantillon biologique peut être par exemple un cageot entier de pommes, une pomme seule ou une fraction moléculaire de cette dernière.

B. Infrastructure de stockage et d'analyse des données commun

Pour pouvoir intégrer les différentes données de génomique, il faut les standardiser et les rendre compatibles pour tout le monde. L'idée est donc de mettre en œuvre une

infrastructure commune de travail et d'analyse des données sous forme d'un « web-service ». Ce répertoire contiendrait (stockage en tant que base) non seulement les données mais aussi les méta-données (ie toutes les informations relatives aux échantillons) structurées, pouvant être retrouvées à n'importe quel moment (traçabilité). C'est aussi le moyen pour l'utilisateur de pouvoir accéder à ses données ou à celles des autres (partages autorisés) à partir de n'importe quel endroit (d'une plateforme technologique à une autre selon les mesures effectuées sur ses échantillons, du bureau ou de chez lui) évitant le transport hasardeux de moyen de sauvegarde (ex : DVD, disques durs externes,...).

Deux solutions techniques de répertoires ont été présentées. La première est le projet CaDUM développé par le département CEPIA de l'INRA (BIA BioInfo) et qui consiste à capitaliser les données et les méta-données. Il offre la possibilité de faire un prototype de méta-données qui rassemble les informations principales relatives aux échantillons, du contexte de leur obtention jusqu'aux appareils utilisés. Il permet en plus de gérer la parenté entre les échantillons à gérer et assure une traçabilité et une comptabilité des données dans le temps en plus de leur sécurité et confidentialité.

La deuxième est le projet Isa.infrastructure et Bii de l'EBI et publié dans Science (« Omics Data Sharing », Science, 2009, 326:234-236). Comme le projet CaDUM, il permet structurer et standardiser les données en local (module 1 isa.infrastructure) mais aussi de les partager (module 2 Bii) à la communauté si nécessaire. Cette solution pourrait de plus s'appuyer sur le projet ReNaBi-GO dont le but est aussi d'optimiser le transfert, l'accessibilité et la sauvegarde des données expérimentales des différentes plateformes technologiques (dépôt IBISA 2010 de ReNaBi-GO)

Une solution technique pour l'analyse intégrée a été présentée avec la suite d'outils AMEN, publiée dans BMC Bioinformatics (« The Annotation, Mapping, Expression and Network (AMEN) suite of tools for molecular systems biology », BMC Bioinformatics. 2008, 9:86). Bien que développée initialement pour l'analyse intégrée des données de transcriptome (filtres, annotations fonctionnelles, positions, intersections des listes entre différents types d'échantillons...), elle se prête aussi à l'intégration de données multiples (ex : transcriptome + protéome). Toutefois, pour prendre en compte l'ensemble des données de génomiques, des développements et modules supplémentaires pourraient être ajoutés et faire l'objet de demandes de financements particuliers auprès de Biogeneouest.

C. Résultats du questionnaire

Le questionnaire est disponible en annexe.

Seuls 6 questionnaires nous ont été retournés. Dans l'ensemble la journée a été satisfaisante (3 oui et 3 plutôt). La table ronde a particulièrement été appréciée mais le temps imparti a, selon beaucoup, été trop court. La formule sera donc retenue pour la prochaine manifestation avec une durée plus importante pour la discussion

La proposition de la mise en place d'un référentiel commun inter-plateformes a été plutôt bien accueillie. Toutefois la difficulté de sa mise en place a été soulignée, notamment concernant les données mal annotées et les données de méta-génomique. (cf §II.4)

La proposition de mettre en place une solution informatique pour (1) faciliter le transport des données et (2) structurer les données d'une expérience impliquant l'utilisation de plusieurs technologies a été bien accueilli.

Des problématiques en matières de transport et stockage des données sont évidentes pour les données de séquençages haut débit et pour les données d'imagerie.

Un outil pour mieux structurer les données offrira une diffusion et un partage simplifié des données (tout en respectant les problématiques de confidentialité). Cela permettra également une meilleure visibilité (nationale voire internationale) de la qualité des projets et équipes de Biogenouest et de la qualité et capacité des plateformes technologiques.

A la question des problématiques liées à l'analyse des données hétérogènes, plusieurs éléments ont été soulignés :

- représentation, visualisation automatique des données
- capacité à rassembler des données « propres »
- pour une équipe ou un échantillon, comment résumer, synthétiser les résultats des expériences menées sur différentes machines (pour des questions similaires ou différentes) où les fichiers résultats ont de format différent ? Est-ce que isa-infrastructure ou un outil équivalent peut être une solution ?

D. Prochaine journée Génomique Intégrative

La prochaine journée aura lieu à l'IRISA (Rennes) le 28 mai 2010.

Les termes abordés seront le séquençage massif, les méta-génomomes et les ontologies

ANNEXE

2^{ème} Journée Génomique Intégrative de Biogenouest
Jeudi 8 Avril 2010, IRTUN Nantes

Programme

9h30 Accueil des participants

10h-12h30 Définition d'un identifiant commun inter-plateforme et problématique des génomes mal ou non-annotés :

- 10h-10h50 introduction (Daniel Baron) et Table ronde sur la définition d'un référentiel commun pour identifier les objets biologiques entre plateformes (Rémi Houlgatte et Charles Pineau)
- 10h50-12h30 Exposés sur les problématiques de l'intégration de données :
 - 10h50-11h15 Dominique Tessier (INRA Nantes)
 - 11h15-11h40 Laurence Hybrand Saint-Oyant (INRA Angers)
 - 11h40-12h05 Alexis Dufresnes (CAREN Rennes)
 - 12h05-12h30 Daniel Baron (INSERM Nantes)

12h30-14h30 Buffet Déjeunatoire

14h30-17h00 Outils pour la génomique intégrative, problématiques et applications :

- 14h30-15h30 Exemples d'outils :
 - 14h30-15h00 AMEN : Frédéric Chalmel (INSERM Rennes)
 - 15h00-15h30 ISA.infrastructure : Nolwenn Le Meur (Biogenouest)
- 15h30-15h45 Pause café 15 min
- 15h45-17h00 Exemples d'applications :
 - 15h45-16h10 Solenne Carat (INSERM Nantes)
 - 16h10-16h35 Olivier Roux et Loïc Paulevé (IRCCyn Nantes)

Nolwenn Le Meur – nlemeur@irisa.fr - Daniel Baron - daniel.baron@univ-nantes.fr
Animateurs du projet Génomique Intégrative

LISTE des PARTICIPANTS

Nom	Prénom	Laboratoire	Ville	Adresse	Téléphone	Email
ANEGON	Ignacio	INSERM U643	NANTES	3à, bd. J. Monnet	02 40 08 74 15	ianegon@nantes.inserm.fr
BARON	Daniel	INSERM U915	NANTES	IRT - UN l'institut du thorax INSERM UMR 915 8 quai Moncousu BP 70721 44007 Nantes Cedex 1	02 28 08 01 38	daniel.baron@inserm.fr
BIHOUEE	Audrey	Plateforme puces à ADN	NANTES	8 Quai Moncousu, BP 70721 44007 Nantes	02 28 08 00 55	abihouee@nantes.inserm.fr
BOUFIA	Amine	UMR 6061	RENNES	Faculté de Médecine Université Rennes 1	02 23 23 54 45	amine.bouafia@univ-rennes1.fr
BOURDON	Jérémie	LINA SYMBIOSE	RENNES	Campus de Beaulieu 35000 Rennes	02 51 12 58 25	Jeremie.Bourdon@univ-nantes.fr
CARAT	Solenne	INSERM U915	NANTES	IRTUN l'institut du thorax INSERM U915 8 quai Moncousu BP 70721 44007 NANTES Cedex 1	02 28 08 01 36	solenne.carat@univ-nantes.fr
CHALMEL	Frédéric	INSERM U625 GERHM	RENNES	GERHM Inserm U.625 Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, Bâtiment 13 263 avenue du Général Leclerc 35042 Rennes	02 99 84 22 84	frederic.chalmel@inserm.fr
CHEVALIER	Catherine	Plateforme puces à ADN	NANTES	8 Quai Moncousu, BP 70721 44007 Nantes	02 28 08 00 50	catherine.chevalier@nantes.inserm.fr
CLOAREC GUILLOT	Laetitia	Plate-forme protéomique Biogenouest	RENNES	Bâtiment 24 - 4e étage Campus de Beaulieu 35042 Rennes cedex	02 23 23 52 77	laetitia.guilLOT@univ-rennes1.fr
CORNEC	Marie	INSERM U694	NANTES	8 Quai Moncousu, BP 70721 44007 Nantes	06 98 33 87 64	marine.cornec@inserm.fr
DUFRESNE	Alexis	CAREN	RENNES	Batiment 14b, porte 222, Campus de Beaulieu 35000 Rennes	02 23 23 50 07	alexis.dufresne@univ-rennes1.fr
EVEILLARD	Damien	LINA - Université de Nantes 2 rue de la Houssinière BP 92208 Nantes Cedex 3	NANTES	LINA, Université de Nantes 2 rue de la Houssinière BP 92208 44322 NANTES Cedex 3	02 51 12 58 25	damien.eveillard@univ-nantes.fr
FERTIN	Guillaume	LINA UMR 6241, Université de Nantes	NANTES	LINA, Université de Nantes 2 rue de la Houssinière BP 92208 44322 NANTES Cedex 3	02 51 12 58 14	guillaume.fertin@univ-nantes.fr
GROS	Françoise	PF séquençage-génotypage	NANTES	IRTUN l'institut du thorax INSERM U915 8 quai Moncousu BP 70721 44007 NANTES Cedex 1	02 28 08 01 60	francoise.gros@univ-nantes.fr
GUISLE-MARSOLLIER	Isabelle	Plateforme puces à ADN	NANTES	8 Quai Moncousu, BP 70721 44007 Nantes	02 28 08 00 51	isabelle.guisle@nantes.inserm.fr
HERAULT	Frédéric	UMR Génétique Animale Rennes	RENNES	65, rue de Saint-Brieuc CS 84 215 RENNES CEDEX	02 23 48 54 66	frederic.herault@rennes.inra.fr
HIRCHAUD	Edouard	Plate-forme protéomique Biogenouest	NANTES	8 Quai Moncousu, BP 70721 44007 Nantes	02 28 08 00 55	edouard.hirchaud@univ-nantes.fr
HOULGATTE	Rémi	INSERM U915	NANTES	IRTUN l'institut du thorax INSERM U915 8 quai Moncousu BP 70721 44007 NANTES Cedex 1	06 72 13 28 08	remi.houlgatte@nantes.inserm.fr
HIBRAND-SAINT-OYANT	Laurence	INRA	ANGERS	UMR GenHort (Génétique et Horticulture)	02 41 22 57 95	laurence.hibrand-saint-oyant@angers.inra.fr
KÜRY	Sebastien	Laboratoire de Génétique Moléculaire - CHU de Nantes	NANTES	8 Quai Moncousu, BP 70721 44007 Nantes	02 40 08 42 99	sebastien.kury@chu-nantes.fr
LARDENOIS	Aurélié	INSERM U625 GERHM	RENNES	Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, Bâtiment 13 263 avenue du Général Leclerc	02 23 23 68 60	aurelie.lardenois@univ-rennes1.fr
LE CORGUILLE	Gildas	Station Biologique de Roscoff	ROSCOFF	Place Georges Tessier 29680 ROSCOFF	02 98 29 23 81	leorguille@sb-roscoff.fr
LE MEUR ROUILLARD	Nolwenn	IRSET EA SeRAIC 4427 - IRISA	RENNES	Campus de Beaulieu 35000 Rennes	02 99 84 71 17	nlemeur@irisa.fr
MAGNIN	Morgan	IRCCYN	NANTES	1 rue de la Noë - BP 92101 - 44321 NANTES CEDEX 3	02 40 37 68 78	morgan.magnin@irccyn.ec-nantes.fr
MAILLASSON	Mike	PF IMPACT UMRS INSERM 892	NANTES	8, QUAI MONCOUSU B72721	02 28 08 03 79	mike.maillasson@univ-nantes.fr
MALTHIERY	Yves	INSERM U694	ANGERS	Biochimie Faculté de Médecine Rue Haute de Reculée 49045 - ANGERS Cedex	06 72 15 07 05	yves.malthiery@inserm.fr
MATHIS	René	GEVES	GEVES	GEVES rue Georges Morel BP 90024 49071 Beaucouzé cedex	02 41 22 58 34	rene.mathis@geves.fr
MOHAMED BABOU	Hafedh	LINA - Université de Nantes 2 rue de la Houssinière BP 92208 Nantes Cedex 3	NANTES	LINA, Université de Nantes 2 rue de la Houssinière BP 92208 44322 NANTES Cedex 3	06 17 90 79 77	hafedh.mohamed-babou@etu.univ-nantes.fr
MOUCHET	Nicolas	CNRS UMR6061	RENNES	2 avenue du Professeur Léon Bernard 35043 RENNES	06 81 58 24 93	nicolas.mouchet@univ-rennes1.fr
NICOLAS	Jacques	IRISA	RENNES	Campus de Beaulieu 35000 Rennes	02 99 84 73 12	Jacques.Nicolas@inria.fr
PAULAVE	Loïc	IRCCYN	NANTES	1, rue de la noe BP 92101 44 321 Nantes	02 40 37 69 79	loic.pauleve@irccyn.ec-nantes.fr
PINEAU	Charles	Plate-forme Protéomique Biogenouest	RENNES	Bâtiment 24 - 4e étage Campus de Beaulieu 35042 Rennes cedex	02 23 23 52 79	charles.pineau@rennes.inserm.fr
RITEAU	Anne-Sophie	U915	NANTES	17 rue henri brunellière 44000 Nantes	06 72 15 59 52	asriteau@yahoo.fr
ROUX	Olivier	IRCCYN	NANTES	1, rue de la noe BP 92101 44 321 Nantes	02 40 37 69 79	roux@irccyn.ec-nantes.fr
TESSIER	Dominique	INRA	NANTES	INRA Nantes	02 40 67 50 00	Dominique.Tessier@nantes.inra.fr
TEUSAN	Raluca	INSERM U915	NANTES	IRTUN l'institut du thorax INSERM U915 8 quai Moncousu BP 70721 44007 NANTES Cedex 1	02 28 08 00 54	raluca.teusan@nantes.inserm.fr
TOUBOUL	Tiphaine	Plateforme puces à ADN	NANTES	8 Quai Moncousu, BP 70721 44007 Nantes	02 28 08 01 36	Tiphaine.Touboul@univ-nantes.fr
VALAT	Charlotte	AFSSA	PLOUFRAGAN	Laboratoire d'études et de recherches avicoles, porcines et piscicoles BP 53 - 22440 Ploufragan	02 96 01 62 39	c.valat@afssa.fr

QUESTIONNAIRE

Projet ~~Biogenouest~~ Génomique Intégrative
 Jeudi 8 Avril 2010 - IRTUN Nantes
 Enquête de satisfaction



Email:

1. Globalement, êtes-vous satisfait de cette journée ?

Oui
 Plutôt oui
 Plutôt non
 Non

Commentaires

2. Le programme de la journée vous a-t-il semblé adapté? Etes-vous satisfait de la qualité des présentations et des débats?

Oui
 Plutôt oui
 Plutôt non
 Non

Commentaires

3. Qu'avez-vous apprécié **le plus** au cours de cette journée?

4. Qu'avez-vous **le moins** apprécié au cours de cette journée?

5. Que pensez vous de la mise en place d'un référentiel commun inter plateformes pour faciliter la première étape d'intégration de données, i.e. la mise en correspondance des objets biologique?
 Est-ce indispensable? Est-ce pour vous inutile?
 Pourquoi ?.....

→TSVP

6. Que pensez vous d'un mode de structuration des données (type sa.univ-nantes.fr et bi()) pour faciliter le « transport » de vos données entre plateformes ?

7. Connaissiez vous notre site web : <http://int-gen.genouest.org/> ?
 Si oui, avez vous des commentaires sur le contenu ? Qu'aimeriez vous voir figurer sur ce site ?

8. Souhaitez vous être abonnés à notre liste de diffusion (participations aux réflexions, annonces des manifestations, informations sur les avancées du projet) ?

Oui Non

9. Quel(s) groupe(s) de travail vous intéressent ?

Ontologie	
NGS	
Bio-statistiques	
Modélisation	

Autres :

10. Avez-vous déjà des données hétérogènes à intégrer ? Quelles sont les difficultés majeures que vous avez rencontrées ? Quelles solutions envisagez-vous de tester ?

Merci de votre participation !

Notwenn Le Meur – nlemeur@irisa.fr - Daniel Baron - daniel.baron@univ-nantes.fr
 Animateurs du projet Génomique Intégrative