APLIKASI *COOPERATIVE GAME THEORY* PADA ANALISIS *MICROARRAY*

Nazria Rahmi 1) **Sri Mardiyati** 2)

1) 2)Matematika, FMIPA Universitas Indonesia
Kampus UI Depok 16424
email :1) nazria.rahmi@sci.ui.ac.id, 2)srimardiyati25@gmail.com

ABSTRACT

Microarray as technology that developed in bioinformatics is a tool like chip and consists of thousands of gene. Microarray is used to analyze large amount of gene in the same time. The analysis is executed by using cooperative game on gene expression as the result from microarray. Calculation result by using cooperative game for each gene is analyzed to find out the possibility of infected gene to spread

Key words

cooperative game, microarray, gene expression

1. Pendahuluan

Game theory adalah konsep matematika yang berhubungan dengan pembuatan keputusan dalam memilih strategi pada permainan [2]. Teori ini awalnya dikembangkan oleh matematikawan Prancis pada tahun 1921 yang bernama Emile Borel. Kemudian teori ini dikembangkan oleh John von Neumann dan Oskar Morgenstern (1944) dalam bukunya yang berjudul "*Theory of Games and Economic Behaviour*".

Berdasarkan pemainnya *game theory* dibagi menjadi dua tipe, *non-cooperative* dan *cooperative game*. *Cooperative game* merupakan permainan dimana pemain diberikan kebebasan untuk berkomunikasi sebelum permainan dan membuat kesepakatan untuk bekerja sama dan membentuk kelompok. Kelompok dalam *cooperative game* disebut dengan koalisi. Dalam *cooperative game* pemain bergabung pada suatu kelompok dengan tujuan yaitu pada akhir permainan total keuntungan dapat melebihi keuntungan individu [1].

Game theory dapat diaplikasikan pada berbagai bidang seperti ekonomi, politik, militer, bioinformatik dan lainnya. Pada bidang ekonomi *game theory* digunakan untuk menentukan keputusan dalam suatu persaingan perusahaan yang memproduksi barang yang sama, adapun jenis keputusannya dapat berupa harga barang, jumlah produksi barang, ataupun cara promosi barang. Sedangkan dalam bidang politik *game theory* digunakan untuk kerjasama bilateral dalam mengambil kebijakan yang akan memberikan keuntungan bagi negara, atau digunakan untuk memilih koalisi dalam parlemen. Pada paper ini akan dibahas aplikasinya pada bioinformatik. Bioinformatik adalah bidang ilmu yang menggunakan konsep matematika, ilmu komputer, dan statistika pada konsep biologi yang berkaitan dengan molekul dalam skala besar dan digunakan untuk memahami dan mangatur informasi dari molekul tersebut [5].

Bioinformatik memiliki beberapa permasalahan yaitu, analisis *genomic*, analisis *microarray*, *database*, *drug design*, dan sebagainya [4]. Masalah yang akan dibahas pada paper ini yaitu analisis *microarray*. *Microarray* sebagai teknologi yang berkembang dalam bioinformatik merupakan sebuah perangkat berupa *chip* dan berisikan ribuan gen. Sedangkan analisis *microarray* merupakan proses analisis ekspresi gen (*gene expression*) melalui *microarray*. *Gene expression* adalah proses penerjemahan informasi dari gen menjadi produk gen yang berguna yaitu, protein [12].

Pada paper ini akan digunakan konsep *cooperative game theory* pada *microarray*, sehingga menjadi sebuah permainan yang disebut dengan *microarray game* yang kemudian akan digunakan untuk analisis ekspresi gen pada *microarray*.

2. *Cooperative Game*

Cooperative game adalah permainan dimana pemain diberikan kebebasan untuk berkomunikasi sebelum permainan dan membuat kesepakatan untuk bekerja sama. Kerjasama dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan *payoff* yang lebih baik. Pada *game* theory terdapat tiga unsur yaitu pemain, strategi, dan *payoff*. Dalam *cooperative game*, strategi permainanya adalah bagaimana mencari dan melakukan kerjasama atau membentuk koalisi dengan pemain lain [1].

Misalkan terdapat himpunan pemain P, yang beranggota 1,2, dan 3 dengan fungsi *payoff* $v: \mathcal{P} \to \mathbb{R}$, dimana $\mathcal{P}$ adalah *power set* atau himpunan semua koalisi, dengan banyaknya anggota $\mathcal{P}$ adalah 2^3, dan $v(S)$ adalah *payoff* untuk koalisi $S \in \mathcal{P}$. Secara umum *cooperative game* dapat didefinisikan sebagai pasangan (P, v), dimana P merupakan himpunan pemain dan v merupakan fungsi *payoff*.

Berdasarkan uraian diatas *payoff* akan diberikan pada koalisi yang terbentuk. Namun ada kasus dimana *payoff* tersebut akan dibagi kepada anggota koalisi. Oleh karena itu *cooperative game* dengan adanya pembagian *payoff* pada anggota koalisi disebut dengan *cooperative game* dengan *transferable utility* (TU-*game*)[10].

Payoff untuk masing-masing pemain akan ditentukan dengan mendefinisikan fungsi baru untuk pembagian *payoff* tersebut. Misalkan terdapat lebih dari satu fungsi *payoff* dari TU-*game*, $\mathcal{C}^P$ adalah himpunan untuk fungsi-fungsi *payoff* dari TU-*game* degan himpunan pemainnya adalah P, maka didefinisikan $\phi: \mathcal{C}^P \rightarrow \mathbb{R}^n$ dengan $\phi(v) = (\phi_1(v), \dots, \phi_n(v))$ untuk $v \in \mathcal{C}$, dengan $\phi_i: \mathcal{C}^P \rightarrow \mathbb{R}$ adalah nilai yang akan didapatkan oleh pemain ke-i dalam permainan dengan fungsi *payoff* v, dengan demikian $\phi(v)$ harus memenuhi:

- *Efficiency* (EFF)

  $$\sum_{i \in P} \phi_i(v) = v(P)$$

  Hal ini berarti bahwa jumlah *payoff* dari masing-masing pemain sama dengan *payoff* dari *grand coalition*

- *Additivity* (ADD)

  $$\phi(v) + \phi(u) = \phi(v + u)$$

  dimana $v, u \in \mathcal{C}$.

- *Symmetry* (SYMM)

  Jika $\phi_i(v) = \phi_j(v), i, j \in P$, maka

  $$v(S \cup \{i\}) = v(S \cup \{j\}), \forall S \subseteq P \backslash \{i, j_j\}$$

- *Null player* (NP)

  Jika $\exists i \in P$ sedemikian sehingga

  $v(S) = v(S \cup \{i\})$, maka $\phi_i(v) = 0$.

Teorema 1

Terdapat solusi unik untuk ϕ yang memenuhi EFF, ADD, SYMM, dan NP, sehingga nilai untuk pemain ke-i dapat diberikan sebagai [13]

…

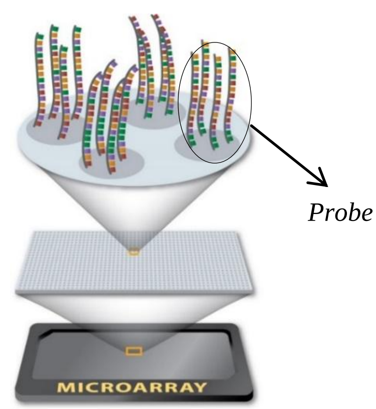
$$\phi_i(v) = \sum_{S \subseteq P; i \in S} \frac{(s-1)!\,(n-s)!}{n!} \left(v(S) - v(S \backslash i)\right) \quad (1)$$

Aplikasi dari *game* theory baik *non*-cooperative ataupun *cooperative* telah diaplikasikan pada berbagai bidang seperti ekonomi, politik, militer, serta bidang-bidang lainnya. Pada paper ini *cooperative game* akan diaplikasikan pada bidang bioinformatik yaitu pada permasalahan analisis *microarray*.

3. Pembahasan

Sebelum membahas mengenai aplikasi *cooperative game* pada analisis *microarray*, akan dibahas terlebih dahulu mengenai *microarray*. *Microarray* sebagai teknologi yang berkembang dalam bioinformatik merupakan sebuah perangkat berupa *chip* dan berisikan ribuan gen. Kumpulan gen dalam m*icroarray* tersebut direpresentasikan dalam suatu matirks, dengan kolom pertama menyatakan sampel pertama, kolom kedua menyatakan sampel kedua, begitu seterusnya serta baris pertama menyatakan gen pertama, baris kedua menyatakan gen kedua, dan begitu seterusnya.

Setiap entri dari matriks itu disebut dengan *probe* yang berisikan beberapa barisan DNA yang sama. Antara satu *probe* dengan *probe* yang lain akan mempunyai barisan yang berbeda. *Microarray* dapat digunakan untuk menganalisa gen dalam jumlah banyak pada waktu yang bersamaan [12].



Gambar 1 *Microarray*

Cara penggunaan *microarray* yaitu dengan memberikan senyawa kimia yang warna merah dan hijau. Senyawa kimia tersebut berupa zat *fluorescent* yang dapat memunculkan warna pada gen. Warna merah akan bereaksi dengan gen yang terinfeksi dan warna hijau akan bereaksi dengan gen normal. Jika gen bereaksi dengan kedua zat tersebut artinya gen membawa sifat terinfeksi dan sifat normal, maka akan muncul warna kuning. Jika tidak ada keduanya, maka akan muncul warna hitam. Jadi, warna-warna yang akan muncul adalah hitam, merah, hijau, serta kombinasi antara warna merah dan hijau. Warna tersebut menunjukkan ekspresi gen yang dihasilkan. Ekspresi gen terjadi pada proses penerjemahan informasi genetik. Warna-warna yang dihasilkan akan diubah ke dalam suatu nilai tertentu [12].

Nilai-nilai tersebut kemudian diolah sehingga menjadi sebuah nilai yang disebut dengan nilai ekspresi gen [3]. Pada paper ini dalam simulasi, data yang digunakan sudah merupakan nilai ekspresi gen. Nilai ekspresi gen tersebut direpresentasikan dalam suatu matriks yang disebut dengan matriks ekspresi gen. Berikut notasi yang akan digunakan pada matriks ekspresi gen:

- $G = \{G_i \,|\, i = 1,2,\ldots,n\}$ merupakan himpunan gen
- $S_R = \{S_{R_h} \,|\, h = 1,2,\ldots,r\}$ merupakan himpunan sampel normal
- $S_D = \{S_{D_j} | j = 1,2,\ldots,d\}$ merupakan himpunan sampel abnormal
- $A^{S_R} = \left(A_{ih}^{S_R}\right)$ merupakan matriks ekspresi gen normal dengan baris-barisnya adalah gen dan kolom-kolomnya adalah sampel normal.
- $A^{S_D} = \left(A_{ij}^{S_D}\right)$ merupakan matriks ekspresi gen yang terinfeksi suatu penyakit dengan baris-barisnya adalah gen dan kolom-kolomnya adalah sampel abnormal, dimana banyaknya baris pada matriks ini harus sama dengan banyaknya baris pada matriks A^{S_R}.

Contoh 1
Berikut diberikan contoh matriks A^{S_R} dan A^{S_D}

Tabel 1 Contoh matriks A^{S_R}

	S_{R_1}	S_{R_2}	S_{R_3}	S_{R_4}
G_1	0.5	0.2	0.3	0.6
G_2	12	10	4	5
G_3	8	13	20	9
G_4	0.8	0.4	1.4	1.1

Tabel 2 Contoh matriks A^{S_D}

	S_{D_1}	S_{D_2}	S_{D_3}
G_1	0.9	0.4	0.7
G_2	4.6	15	18
G_3	7	21	12
G_4	1	0.6	1.6

Dari contoh 1 diberikan matriks A^{S_R} dan A^{S_D} yang entri-entrinya bernilai positif, namun dalam kondisi yang berbeda entri-entri matriks dapat bernilai negatif. Pada paper ini akan digunakan kedua matriks tersebut sebagai input pada *cooperative game*. Nilai pada kedua matirks ini akan diinteraksikan dengan cara membandingkan nilai-nilai pada matriks tersebut, kemudian nilai-nilai itu akan diinterpretasikan ke dalam matriks Boolean B yang ukurannya sama dengan ukuran matriks A^{S_D}, dimana nilai 1 merepresentasikan profil abnormal dan 0 merepresentasikan profil normal. Nilai dari kedua matriks tersebut dibandingkan dengan memperhatikan hubungan sampel dari himpunan S_D dengan sampel dari himpunan S_R berdasarkan pada kriteria perbedaannya. Kriteria perbedaan ini disebut dengan metode diskriminan, yang dapat dinyatakan sebagai pemetaan entri-entri matriks abnormal pada nilai Boolean. Metode diskriminan (m) didefinisikan sebagai berikut [7].

$$\left(m(A^{S_R}, A^{S_D})\right)_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{jika } A_{ij}^{S_D} \geq \max_{h \in S_R} A_{ih}^{S_R} \quad \ldots \\ & \text{jika } A_{ij}^{S_D} \leq \min_{h \in S_R} A_{ih}^{S_R} \\ 0, & \text{lainnya} \end{cases} \tag{2}$$

Dari persamaan (2), entri matriks Boolean akan bernilai 1 jika nilai pada baris ke-i dan kolom ke-j pada matriks A^{S_D} lebih besar dari pada nilai maksimum dari baris ke-i pada matriks A^{S_R} atau lebih kecil dari nilai minimum baris ke-i pada matriks A^{S_R}, dan akan bernilai 0 untuk lainnya.

Pada contoh 1 telah diberikan contoh matriks A^{S_R} dan A^{S_D}, selanjutnya akan dibentuk matriks Boolean dengan menggunakan persamaan (2). Sehingga diperoleh matriks B sebagai berikut

$$B = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Setelah didapatkan matriks Boolean yang nilai 1 merupakan reprsentasi dari abnormal dan 0 merupakan representasi dari normal, kemudian akan dilakukan analisis dengan menggunakan *cooperative game*.

Cooperative game dapat digunakan untuk analisis *microarray*, karena pada *microarray* dapat terjadi interaksi antar gen. Interaksi gen adalah cara gen-gen tersebut dapat bekerjasama atau berinteraksi antara satu gen dengan gen yang lainnya. Dari definisi interaksi gen tersebut terlihat ada kesamaan konsep dengan *cooperative game*, yaitu adanya kemungkinan untuk gen-gen itu bekerja sama.

Fokus pada permasalahan analisis ini adalah ekspresi abnormal, sehingga akan diperhatikan nilai 1 yang merepresentasikan ekspresi abnormal pada matriks $\mathbf{B}$

sebagai profil abnormal. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, setiap kolom merupakan representasikan satu sampel. Sehingga setiap sempel akan diperhatikan gen mana saja yang memiliki nilai 1. Berikut diberikan definisi formalnya.

Definisi 1

Misal $\mathbf{B}_j \in \{0,1\}^n$, $n \in \{1,2,\dots\}$ adalah kolom ke-j dari matirks $\mathbf{B}$. Definisikan *support* dari $\mathbf{B}_j$, yang di notasikan dengan $\mathrm{sp}(\mathbf{B}_j)$, sebagai himpunan yang berisikan gen ke-i pada sampel ke-j yang bernilai 1. Secara matematis dapat dituliskan sebagai berikut [7]

$$\mathrm{sp}(\mathbf{B}_j) = \{i \in \{1,\dots,n\} | B_{ij} = 1\} \qquad \cdots (3)$$

Definisi 1 menjelaskan bahwa *support* dari $\mathbf{B}_j$ merupakan himpunan yang berisikan gen ke-i dengan nilai 1 pada kolom ke-j dari matriks $\mathbf{B}$. Himpunan ini akan diperhatikan sebagai himpunan gen yang terinfeksi dalam kolom ke-j atau dalam sampel ke-j.

Perhatikan kolom 1 pada matriks $\mathbf{B}$, maka berdasarkan persamaan (3) definisi 1 akan diperoleh gen yang terinfeksi adalah gen ke-1 dan gen ke-3, sehingga dapat dituliskan $\mathrm{sp}(\mathbf{B}_1) = \{1,3\}$. Hal yang sama dilakukan untuk kolom 2 dan kolom 3, maka akan diperoleh himpunan dari gen yang terinfeksi pada kolom 2 dan 3 yaitu, $\mathrm{sp}(\mathbf{B}_2) = \{2,3\}$dan $\mathrm{sp}(\mathbf{B}_3) = \{1,2,4\}$.

Analisis pada *microarray* menggunakan konsep *cooperative game* dengan *transferable utility* (TU-*game*). Nilai pada matriks Boolean akan mejadi input pada TU-*game*. Pada *cooperative game* telah dijelaskan definisi TU-*game* sebagai pasangan (P, v), dimana P adalah himpunan pemain dan $v: \mathcal{P}(P) \to \mathbb{R}$ merupakan fungsi *payoff*, dengan $v(S)$ adalah *payoff* untuk koalisi $S \in \mathcal{P}(P)$ dan $v(\emptyset) = 0$. Karena permainan ini akan digunakan pada *microarray*, maka permainannya disebut dengan *microarray game*, dan berikut adalah definisi dari *microarray game*.

Definisi 2

Misal suatu sistem $E = \langle G, S_R, S_D, A^{S_R}, A^{S_D} \rangle$ dengan m adalah metode diskriminan, maka *microarray game* sebagai TU-*game*$(G, \bar{v})$ dimana G merupakan himpunan grn (pemain), didefinisikan sebagai berikut.

$G = \{G_i | i = 1,2,\dots,n\}$ adalah himpunan gen yang merupakan himpunan pemain pada *microarray game*.

$\mathcal{P}(G)$ merupakan power set dari G atau himpunan semua koalisi dan banyaknya *power set* adalah 2^n.

Fungsi *payoff* untuk *microarray game* adalah $\bar{v}: \mathcal{P}(G) \to \mathbb{R}$, dimana untuk setiap koalisi $S \in \mathcal{P}(G)$, $\bar{v}(S)$ dapat didefinisikan sebagai berikut

$$\bar{v}(S) = \begin{cases} \dfrac{|\Theta(S)|}{k} & \text{jika } S \in \mathcal{P}(G)\backslash\{\emptyset\} \\ 0 & \text{jika } S = \emptyset \end{cases} \qquad (4)$$

dimana $|\Theta(S)|$ merupakan kardinal dari himpunan

$$\Theta(S) = \{j \in \{1,\dots,k\} | \mathrm{sp}(\mathbf{B}_j) \subseteq S, sp(\mathbf{B}_j) \neq \emptyset\} \quad \cdots (5)$$

$\Theta(S)$ adalah himpunan yang berisi sampel ke-j dengan $\mathrm{sp}(\mathbf{B}_j)$ merupakan subset koalisi S.

Dengan menggunakan persamaan (4) pada definisi 2 akan diperoleh nilai *payoff* untuk koalisis S atau $v(S)$ sebagai berikut

$$v(S) = \begin{cases} 0 & S = \{\emptyset\}, \{1\}, \{2\}, \{3\}, \{4\}, \{1,4\}, \{2,4\}, \{3,4\}, \{1,2\} \\ \frac{1}{3} & S = \{1,3\}, \{2,3\}, \{1,3,4\}, \{2,3,4\}, \{1,2,4\} \\ \frac{2}{3} & S = \{1,2,3\} \\ 1 & S = \{1,2,3,4\} \end{cases}$$

Kemudian dengan menggunakan persamaan (1) pada teorema 1 akan diperoleh nilai masing-masing gen yaitu $\frac{5}{18}, \frac{5}{18}, \frac{1}{3}$, dan $\frac{1}{9}$.

4. Hasil Percobaan

Percobaan dilakukan dengan menggunakan data ekspresi gen *Adenomas Normal Cancer Research*, dimana Adenomas sendiri merupakan jenis tumor jinak [6]. Pada data yang digunakan terdapat 4 sampel normal dan 4 sampel abnormal serta jumlah gen yang diambil yaitu sebanyak 16 gen. Dengan menggunakan persamaan (1) pada teorema 1 maka diperoleh nilai masing-masing gen, dimana nilai terbesar dimiliki oleh gen ke-4. Hasil perhitungan masing dapat dilihat pada Tabel 3

Tabel 3 Nilai masing-masing gen

Jumlah Gen	Nilai gen ke-i (ϕ_i)
16 gen	[0.0, 0.08125000000000002, 0.062499999999999965, 0.12291666666666655, 0.11250000000000006, 0.0416666666666666, 0.062499999999999965, 0.12291666666666624, 0.0416666666666666, 0.12291666666666624, 0.10416666666666669, 0.0, 0.062499999999999965, 0.031249999999999986, 0.031249999999999986, 0.0]

5. Kesimpulan

Analisis ekspresi gen dengan menggunakan *microarray game* dapat digunakan untuk melihat kemungkinan penyebaran penyakit dari suatu gen. Hal ini dapat dilihat pada hasil perhitungan masing-masing gen dengan menggunakan persamaan (1) pada Teorema 1 dengan data yang digunakan yaitu *Adenomas Normal Cancer*. Hasil perhitungan masing-masing gen tersebut menunjukan kemungkinan penyebaran panyakit tersebut. Nilai gen yang besar menunjukkan kemungkinan penyebaran yang lebih cepat dibandingkan dengan gen yang lain.

REFERENSI

[1] Ferguson, Thomas S. (2014). *Game theory*. Los Angeles. Mathematics Department, UCLA.
[2] Huang, Qiming. (2010). *Game theory*. Janeza Trdine 9, 51000 Rijeka, Croatia. Sciyo.
[3] *How to analyze DNA microarray data*. Juli 2015, 23. http://www.hhmi.org/biointeractive/how-analyze-dna-microarray-data.
[4] Lesk, Arthur M. (2005). *Introduction to bioinformatics*. New York. Oxford University Press.
[5] Luscombe *et al*. (2001). *What is bioinformatics? An introduction and overview*. International Medical Information Association Yearbook: 83-100.
[6] Mandal, Ananya. (2014, Sep 8). What is an Adenoma? Juli 24, 2015. http://www.news-medical.net/health/What-is-an-Adenoma.aspx.
[7] Moretti, S., F.Patrone, & S. Bonassi. (2007). the class of Microarray games and the relevance index. *Top 15*. 256-258.
[8] Moretti, Stefano & Athanasios V. Vasilakos. (2010). An overview of recent application of game Theory to bioinformatic. *information sciences.* 4312-4322.
[9] Osborne, Martin J. (2000). *An introduction to game theory*. Toronto, Canada. Oxford University Press.
[10] Peleg, Bezale & Peter Sudhölter. (2007). *Introduction to the theoty of cooperative games*. New York. Springer.
[11] Ramsden, Jeremy. (2009). *Bioinformatics an introduction*. Bedfordshire, UK. British Library.
[12] Sánchez, Alex & M. Carme Ruíz de Villa. (2008). *A tutorial review of microarray data analysis*. Spain. Barcelona.
[13] Shapley, LS. (1953). *A value for n-person games, in: H Kuhn, A.W. Tucker* (Eds.), *Contributions to the Theory of Games II*, Princeton University Press, Princeton, 1953, pp. 307–317.

Nazria Rahmi, memperoleh gelar S.Si dari Universitas Indonesia tahun 2015.
Sri Mardiyati, memperoleh gelar Dr dan M.Kom dari Universitas Indonesia. Saat ini Staf Pengajar program studi Matematika Universitas Indonesia.