Applicazioni biomediche della teoria dei giochi

Fioravante PATRONE

Indice

1 Introduzione

Ormai si sente parlare abbastanza spesso di teoria dei giochi (d'ora in poi: TdG), per cui è plausibile che chi sta leggendo queste righe abbia già una qualche idea di che cosa sia. Il fatto che la TdG si occupi di situazioni in cui più decisori (razionali) si trovano ad interagire può indurre a ritenere che possa essere applicata nel contesto evocato dal titolo. Basta pensare alla organizzazione e management di sistemi non banali quali un ospedale o una ASL, magari per affrontare il problema di come le prestazioni sanitarie fornite debbano essere pagate dal sistema sanitario regionale (e nazionale). Oppure si possono immaginare applicazioni della TdG alla gestione di risorse, siano esse monetarie o di ben altro tipo, dal sangue agli organi destinati ai trapianti e in effetti in queste note sarà dato anche un po' di spazio a questo tipo di applicazioni, per così dire canoniche, ma il focus sarà un altro.

Quali altre applicazioni ci possono essere, allora? Una traccia potrebbe essere trovata nel successo che ha avuto la TdG in un contesto applicativo lontano dai suoi presupposti interpretativi classici: mi sto riferendo alle applicazioni alla biologia ed in particolare alla biologia evoluzionistica, introdotte da Maynard Smith e Price [15]; vedasi anche Maynard Smith [14]. Effettivamente ci sono state della applicazioni interessanti: d'altronde, abbiamo ben presenti le lotte che avvengono fra i tanti nostri invasori e le truppe di difesa a disposizione del nostro sistema immunitario, e che vi sia stata una analisi di questi conflitti, anche mediante la TdG, non sorprenderà nessuno. Certo è stato analizzato il comportamento dei virus, anche indipendentemente dalla loro relazione con noi, usando gli strumenti della teoria dei giochi evolutivi. O sono stati proposti modelli meno ovvi, come l'analisi della lotta che viene ingaggiata dai motoneuroni per accaparrarsi il controllo delle fibre muscolari.

Parlerò, seppur brevemente, anche di questi aspetti sopra ricordati, ma questo contributo sarà dedicato fondamentalmente ad una applicazione che non rientra nelle categorie sopra descritte. Mi riferisco alla analisi dei dati da microarray, effettuata tramite la TdG, utilizzando una specifica soluzione usata nei giochi cooperativi, ovvero il valore Shapley.

Vari sono i motivi che mi inducono a fare questa scelta, e vorrei evidenziare i principali fra quelli di cui sono conscio:

- a me capita talvolta di trovarmi insoddisfatto dalla lettura di articoli di divulgazione. La ragione è che spesso, complice anche la tirannia dello spazio, è veramente difficile riuscire a rendere partecipe il lettore dei punti più significativi, dovendo magari nel contempo anche descrivere il background in cui questi si collocano. Nel tentativo, disperato, di non deludere il lettore, preferisco lasciare buona parte dello spazio che mi è concesso alla descrizione di un caso, in modo da poterlo contestualizzare e, spero, descrivere in modo adeguato

- la innovatività di questo approccio. Nel ribollire di contributi dedicati ad un tema "hot" come l'analisi dei dati da microarray, questa metodologia, che utilizza la TdG, rappresenta una novità piuttosto radicale. Essa è stata introdotta per la prima volta pochi anni fa da un piccolo gruppo di ricerca di cui facevo parte (Bonassi, Moretti ed il sottoscritto). Sono quindi ben contento dell'occasione che mi si offre per fare un po' di attività *promozionale* ad un contributo che rappresenta una significativa novità. Lo posso fare a cuor leggero, visto che il merito principale non è mio, ma di Moretti, cui va attribuito il merito sia di aver immaginato che fosse percorribile una simile strada, sia di aver tracciato i punti chiave del percorso

- questa applicazione esotica della TdG è l'ennesima conferma (ma ce n'è bisogno?) del fatto che la matematica, anche quando viene sviluppata per fini specifici, per la sua caratteristica intrinseca ha sempre la potenzialità di essere usata in contesti radicalmente diversi da quelli in cui si è originata. Questa argomentazione ha un ché di scivoloso e financo pericoloso: intendo dire che, talvolta, chi fa della matematica della cui utilità (neanche in ambito astratto) non ha idea, usa questa considerazione a fini autogiustificazionistici di bassa lega. Nonostante questo *caveat*, si tratta della semplice constatazione di un fatto

- strettamente collegato a quanto appena detto, è importante non dimenticare che, quando si effettuano questo tipo di trasposizioni, occorre sempre essere guardinghi, ed evitare di farsi prendere la mano da troppo facili analogie. Ne discuterò in dettaglio dopo aver trattato il tema.

Detto questo, due parole sull'articolazione di queste note. Verranno dapprima introdotti gli strumenti di TdG necessari, poi descriverò in modo molto, molto sintetico, cosa sia un esperimento di microarray. Infine verrà illustrata l'applicazione specifica, assieme a commenti su ulteriori sviluppi, in fieri e prevedibili, oltre che ad alcuni problemi aperti. Chiusa l'ampia parte dedicata ai microarray games, illustrerò brevemente altre applicazioni di particolare interesse nel contesto biomedico, per chiudere con i riferimenti bibliografici.

Per chi fosse interessato ad indicazioni "generali" di lettura sulla TdG, segnalo la mia breve bibliografia commentata [24] e, più nello specifico, gli appunti per il "tutorial" tenuto al CIBB 2009: [25].

2 TU games

La TdG o, per meglio dire, il suo nucleo classico, si occupa di analizzare situazioni di interazione strategica fra decisori razionali ed intelligenti. A tal fine vengono utilizzati alcuni modelli matematici, di cui i principali sono detti:

- forma strategica,
- forma estesa,
- forma caratteristica.

In tutti e tre i casi si parla di "gioco" quando ci si riferisce a tali modelli.

Una distinzione assolutamente cruciale, dal punto di vista dell'analisi di situazioni in cui siano coinvolti più decisori (ovvero, *giocatori*: "giocatore" è il termine usato per indicare un decisore che sia coinvolto, assieme ad altri, in una situazione di interazione strategica), riguarda la possibilità che essi possano sottoscrivere accordi vincolanti. Quando vi sia questa possibilità si parla di *giochi cooperativi*, mentre gli altri vengono detti *non cooperativi.* Fra i modelli principali, quello solitamente utilizzato nel contesto dei "giochi cooperativi" è dato dalla sopra menzionata *forma caratteristica.*

Dato che la gran parte di queste note sarà dedicata proprio all'utilizzazione di questo modello, ridurrò al minimo i cenni ai giochi non cooperativi, limitandomi a menzionarli laddove sia necessario. Segnalo che è comunque disponibile in rete (Patrone [23]) una breve introduzione ai giochi non cooperativi, cui rinvio chi fosse interessato.

I giochi cooperativi a utilità trasferibile (ovvero: "transferable utility" games, da cui l'acronimo TU-games), detti anche giochi cooperativi a pagamenti laterali (side-payment games), sono la classe più semplice di giochi cooperativi rappresentabili in forma caratteristica. Vediamone la definizione formale, innanzi tutto.

Definizione 1 *Sia N un insieme finito. E sia $v : \mathcal{P}(N) \to \mathbb{R}$ una applicazione t.c. $v(\emptyset) = 0$. La coppia (N, v) si dice TU-game (o, anche: "gioco a pagamenti laterali").*

L'insieme N denota l'insieme dei giocatori, mentre $\mathcal{P}(N)$ è l'insieme di tutti i sottoinsiemi di N.

Come il nome "utilità trasferibile" lascia intuire, l'interpretazione canonica è in termini di *funzioni di utilità*. Una discussione appropriata, però, di cosa esse siano, oltre alla doverosa precisazione sulla condizione di trasferibilità ci porterebbe però troppo lontano. Ci si può accontentare, in prima approssimazione, di una interpretazione più semplice ed immediata: pensare che ogni gruppo di giocatori S sia in grado di garantirsi (di ottenere) una somma di denaro, che indichiamo con $v(S)$. Naturalmente supponiamo che $S \subseteq N$. Ed è abbastanza naturale pensare che se $S = \emptyset$ si possa assumere che v sia uguale a zero. I sottoinsiemi S di N vengono detti "coalizioni".

Vediamo alcuni esempi.

Esempio 1 (Gioco dei guanti) *Abbiamo un insieme N di giocatori, che è partizionato in due sottoinsiemi, L (i giocatori che possiedono esattamente un guanto sinistro ciascuno), ed R (i giocatori che possiedono esattamente un guanto destro ciascuno): $N = L \cup R$ e $L \cap R = \emptyset$. Data una coalizione S, $v(S)$ è uguale al numero di paia di guanti che gli elementi di S riescono a formare. Per semplicità, supponiamo che un paio di guanti valga 1. Allora, ad esempio, se in S ci sono 3 elementi di L e 5 elementi di R, si ha $v(S) = 3$, perché riescono a formare 3 paia di guanti (e avanzano due guanti destri, inutilizzati).*

Ovviamente, l'interpretazione di $v(S)$ in termini di soldi (o quello, più appropriato, in termini di funzioni di utilità) non è l'unica possibile. In questi due esempi, altro è significato appropriato di $v(S)$: esso distingue le coalizioni "vincenti" da quelle "perdenti".

Esempio 2 (Gioco di maggioranza) *Abbiamo* $N = \{1, 2, 3\}$ *e* $v(\emptyset) = v(\{1\}) = v(\{2\}) = v(\{3\}) = 0$*, mentre* $v(S) = 1$ *per le altre coalizioni. L'idea è che per far passare una decisione sia necessaria la maggioranza degli elementi di* N*. Ovviamente questo esempio può essere generalizzato, sia considerando un insieme* N *qualsiasi, sia fissando in modo opportuno la quota necessaria per far passare la decisione (ad esempio, una qualche forma di maggioranza qualificata).*

Esempio 3 (Gioco di unanimità) *Abbiamo un insieme finito di giocatori* N *ed un sottoinsieme* U *(non vuoto) di* N*. Definiamo:*

$$v_U(S) = \begin{cases} 1 & \text{se } S \supseteq U \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

L'idea è che una coalizione S *è vincente se e solo se contiene tutti i membri di* U*, il cui* consenso unanime *è evidentemente determinante.*

Una importante classe di TU-games è costituita dai giochi superadditivi.

Definizione 2 *Sia* $G = (N, v)$ *un gioco a pagamenti laterali.* G *si dice superadditivo se:*

$$\text{per ogni } S, T \subseteq N \text{ t.c. } S \cap T = \emptyset: \; v(S \cup T) \geq v(S) + v(T) \quad (1)$$

L'interpretazione della condizione (1) è ovvia: traduce l'idea che "l'unione fa la forza". E' verificata spesso, ed i giochi dei tre esempi la soddisfano, come si può verificare. Naturalmente non è scontata in ogni situazione: può succedere che S e T siano coalizioni portatrici di interessi tra loro conflittuali e che quindi la coalizione $S \cup T$ venga "penalizzata" da contrasti interni o che comunque abbia dei risultati inferiori a quelli che S e T potrebbero avere separatamente.

Il problema principale, dato un gioco TU, è come "spartire i guadagni" tra i giocatori. Come vedremo, non c'è una indicazione univoca. Se vale (1), cioè se abbiamo un gioco superadditivo, è ragionevole concentrare l'attenzione, per quanto riguarda la sua "soluzione", su una opportuna spartizione di $v(N)$ fra i giocatori. E' infatti lavorando tutti assieme che riescono ad ottenere il miglior risultato. Comunque, anche accettando questa considerazione, la teoria non dice quale "deve essere" la soluzione, bensì analizza le proprietà delle diverse possibili soluzioni, mettendone in evidenza sia gli aspetti positivi che quelli negativi. Introduciamo a tal fine un po' di terminologia.

Definizione 3 *Sia $G = (N, v)$ un TU-game. Un elemento $x \in \mathbb{R}^N$ si dice allocazione (per G). Se $\sum_{i \in N} x_i = v(N)$, l'allocazione x si dice pre-imputazione. Una pre-imputazione che soddisfa anche la condizione $x_i \geq v(\{i\})$ per ogni $i \in N$ è detta imputazione.*

Si noti che la condizione $\sum_{i \in N} x_i = v(N)$ può essere "letta" come esprimente due condizioni contemporaneamente: $\sum_{i \in N} x_i \leq v(N)$ (che per i giochi superadditivi rappresenta una condizione di fattibilità) e $\sum_{i \in N} x_i \geq v(N)$ (che, sempre per un gioco superadditivo, rappresenta invece una condizione di efficienza). Quest'ultima condizione viene anche indicata come condizione di "razionalità collettiva". Da questo punto di vista, la condizione $x_i \geq v(\{i\})$ è interpretabile come condizione di "razionalità individuale" per il giocatore i.

Ad esempio, nel caso del "gioco di maggioranza" l'insieme delle imputazioni è $\{x \in \mathbb{R}^3$ t.c. $x_1 + x_2 + x_3 = 1$ e $x_i \geq 0$ per ogni $i\}$.

Indicheremo con $I(v)$ l'insieme delle imputazioni del gioco (N, v). Notiamo che può essere $I(v) = \emptyset$ (esempio: $N = \{1, 2\}$, $v(\{1\}) = v(\{2\}) = 1$, $v(\{1, 2\}) = 0$), anche se ciò non succede per i giochi superadditivi, come si può agevolmente provare.

2.1 Nucleo

Abbiamo introdotto, a livello di interpretazione, l'idea di razionalità collettiva e di razionalità individuale. Non occorre molta fantasia per pensare anche a condizioni di razionalità "intermedia", che sono date evidentemente da condizioni del tipo: $\sum_{i \in S} x_i \geq v(S)$, dove S è una generica "coalizione". Questa strada ci conduce immediatamente all'idea di nucleo, dovuta a Gillies [8]. Lo citiamo brevemente, anche se non avrà alcun ruolo importante in quel che segue, perché è facile da definire e per giunta rappresenta, assieme al valore Shapley, uno dei più importanti concetti di soluzione per i TU-games.

Definizione 4 *Sia dato un gioco* (N, v)*. Indichiamo con* $C(v)$ *il nucleo del gioco, dove:* $C(v) = \{x \in I(v) : \sum_{i \in S} x_i \geq v(S)$ *per ogni* $S \subseteq N,\ \sum_{i \in N} x_i = v(N)\}$

Mi limito a pochi semplici esempi.

Esempio 4 *Consideriamo il gioco di maggioranza dell'esempio (2). Se vogliamo che* $x \in \mathbb{R}^3$ *stia in* $C(v)$ *deve essere:*
$x_1 + x_2 \geq v(\{1, 2\}) = 1$
$x_1 + x_3 \geq v(\{1, 3\}) = 1$
$x_2 + x_3 \geq v(\{2, 3\}) = 1$
Sommando membro a membro si ottiene: $2(x_1 + x_2 + x_3) \geq 3$*, cioè* $x_1 + x_2 + x_3 \geq 3/2$*. Ma questo è evidentemente incompatibile con la condizione* $x_1 + x_2 + x_3 = v(N) = 1$*. In termini intuitivi, le coalizioni "intermedie" sono troppo forti relativamente alla grande coalizione.*

Esempio 5 *Il gioco dei guanti, con* $|L| = 1000$ *e* $|R| = 1001$ *ha una sola allocazione nel nucleo: essa assegna* 1 *agli elementi di* L *e* 0 *a quelli di* R*.*

Esempio 6 *Un TU-game* (N, v) *si dice semplice se* $v(N) = 1$ *e se* $v(S)$ *vale 0 oppure 1 per ogni coalizione* S*. Diremo che una coalizione* S *è vincente se* $v(S) = 1$*. Un giocatore che appartenga ad ogni coalizione vincente viene detto "veto-player" (una coalizione senza di lui sarà per forza perdente). Si può dimostrare che il nucleo di un gioco semplice è non vuoto se e solo se vi sono veto-player.*

2.2 Valore Shapley

Come fanno intravvedere gli esempi, il nucleo di un gioco dà conto della forza dei vari giocatori (espressa attraverso $v(S)$). Tuttavia, ne tiene conto in modo per così dire "rigido". Tanto è vero che nel gioco di maggioranza il nucleo è vuoto. Oppure, nel gioco dei guanti si ha una ripartizione dei "profitti" che sembra eccessivamente unilaterale. Ancora, per i giochi semplici, "tutto" il potere è nelle mani dei "veto-player" (nel senso che le allocazioni del nucleo assegnano 0 ai giocatori che non siano "veto-player": si pensi al Consiglio di Sicurezza dell'ONU, in cui comunque i cinque paesi con diritto di veto *non hanno il potere* di far passare, da soli, una mozione). A questi problemi se ne aggiunge un altro: il nucleo di un gioco (se non vuoto) contiene in genere più di una allocazione. Quindi, il nucleo non ci offre "la" soluzione, bensì solo un modo per scartare, per così dire, allocazioni che sarebbero instabili (se $\sum_{i \in S} x_i < v(S)$, la coalizione S ha interesse a "defezionare" dalla grande coalizione N, se si insiste sulla ripartizione $x = (x_i)_{i \in N}$).

Vi è un altro concetto di soluzione che viene incontro a questo tipo di obiezioni: si tratta del cosiddetto "valore Shapley".

La strada seguita da Shapley [29] per introdurre il "valore" che porta il suo nome è quella di usare il metodo cosiddetto "assiomatico", analogamente a quanto già fatto da Arrow [3] per la teoria delle scelte sociali e da Nash [20] per i problemi di contrattazione. L'idea di fondo di questo metodo consiste nel chiedersi quali proprietà debba soddisfare un ragionevole criterio di allocazione di $v(N)$ tra i giocatori.

Una prima condizione è quella di simmetria. Due giocatori si dicono simmetrici se, scambiandoli tra loro, il gioco non cambia. In formule, $i, j \in N$ sono detti simmetrici se, per ogni $S \subseteq N$, si ha:

$$v((S \cup \{i\}) \setminus \{j\}) = v((S \cup \{j\}) \setminus \{i\})$$

Indicando con $\mathcal{G}(N)$ l'insieme di tutti i TU-games aventi N come insieme dei giocatori, vogliamo individuare una "soluzione", che per ogni gioco individui una allocazione tra i giocatori: in termini formali, una applicazione Φ da $\mathcal{G}(N)$ in $\mathbb{R}^N$. La condizione di simmetria allora si esprime così:

Assioma 2.1 [Simmetria] Sia v un gioco e siano i, j due giocatori simmetrici. Allora, $\Phi_i(v) = \Phi_j(v)$.

Naturalmente, $\Phi_k(v)$ indica quanto Φ assegna al giocatore k, nel gioco v.

Un'altra condizione che imponiamo a Φ è la seguente:

Assioma 2.2 [Efficienza] Per ogni gioco v, $\sum_{i \in N} \Phi_i(v) = v(N)$.

Questo assioma ci dice che $\Phi(v)$ è una pre-imputazione. Cioè, Φ deve ripartire tra i giocatori quello che riesce ad ottenere la grande coalizione.

Si noti tuttavia che il termine "efficienza" può essere del tutto inappropriato se il gioco non è superadditivo: pretendere che nel gioco a due giocatori di pagina 7 si abbia una allocazione che dà complessivamente 0 ai due giocatori non sembra avere molto a che fare con l'idea di efficienza. Sarebbe più opportuno chiamare questa proprietà, ad esempio, proprietà di "normalizzazione". Mi atterrò, comunque, alla terminologia tradizionale in quanto, di fatto, i giochi di cui ci occuperemo sono superadditivi.

Per introdurre l'assioma successivo abbiamo bisogno di dire cos'è il contributo marginale di un giocatore. Se S è una coalizione, ed $i \notin S$, il numero reale $v(S \cup \{i\}) - v(S)$ viene detto contributo marginale di i alla coalizione S. Se si ha che $v(S \cup \{i\}) - v(S) = 0$ per ogni coalizione S che non contiene i, il giocatore i viene detto "null player". In altri termini, se ad una coalizione S si aggiunge il giocatore i, "nessuno se ne accorge". Sembra plausibile assumere:

Assioma 2.3 [Null player] Se in un gioco v il giocatore i è un "null player", allora $\Phi_i(v) = 0$.

L'ultima condizione è molto facile da enunciare (dati due giochi, v e w, definiamo gioco somma il gioco così definito: $(v + w)(S) = v(S) + w(S)$):

Assioma 2.4 [Additività] $\Phi_i(v + w) = \Phi_i(v) + \Phi_i(w)$, per ogni $i \in N$.

Dei quattro assiomi quest'ultimo è il più discusso, in quanto sommare due giochi può produrre un terzo gioco in cui la posizione "strategica" del giocatore i potrebbe essere difficilmente correlata a quella che lui ha nei due giochi "addendi". Comunque sia, si ha:

Teorema 1 (Shapley, 1953) *Esiste ed è unica $\Phi : \mathcal{G}(N) \to \mathbb{R}^N$ che soddisfa gli assiomi 1, 2, 3, 4. Inoltre, si ha:*

$$\Phi_i(v) = (\frac{1}{n!}) \sum_{\sigma} m_i^{\sigma}(v) \text{ per ogni } i \in N \tag{2}$$

Per capire la formula, dobbiamo sapere cosa vuol dire $m_i^{\sigma}(v)$, dove $\sigma : N \to N$ è una permutazione. Supponiamo per semplicità che sia $N = \{1, \ldots, n\}$, e consideriamo $\sigma(1), \sigma(2), \ldots, \sigma(n)$. Poiché $i \in N$, ci sarà un certo indice $j \in N$ t.c. $i = \sigma(j)$. Consideriamo allora la coalizione $\{\sigma(1), \sigma(2), \ldots, \sigma(j-1)\}$ e la coalizione $\{\sigma(1), \sigma(2), \ldots, \sigma(j)\}$. Essendo $i = \sigma(j)$, abbiamo che i

non appartiene alla coalizione $\{\sigma(1), \sigma(2), \ldots, \sigma(j-1)\}$, mentre $\{\sigma(1), \sigma(2), \ldots, \sigma(j)\}$ è ottenuta aggiungendo i.

Ebbene:

$$m_i^\sigma(v) = v(\{\sigma(1), \sigma(2), \ldots, \sigma(j)\}) - v(\{\sigma(1), \sigma(2), \ldots, \sigma(j-1)\}),$$

dove $i = \sigma(j)$, rappresenta il contributo marginale di i alla coalizione $\{\sigma(1), \sigma(2), \ldots, \sigma(j-1)\}$.

La formula ha una interpretazione probabilistica. Supponiamo che i giocatori entrino uno dopo l'altro in una stanza, seguendo l'ordine dato dalla permutazione σ. Ad ogni giocatore, entrando nella stanza, viene dato il suo contributo marginale alla coalizione che già si trovava nella stanza. Non c'è d'altronde ragione di privilegiare una permutazione rispetto ad un'altra, quindi calcoliamo il valor medio di questi contributi marginali. Da qui, ricordando che $n!$ è il numero di permutazioni su un insieme di n elementi, la formula (2).

La formula data può naturalmente essere usata per calcolare il valore Shapley, però ha il difetto di richiedere una quantità di calcoli enorme, se il numero totale dei giocatori è grande. Si noti che ad esempio è $10! = 3.628.800$ e quindi se abbiamo un gioco con 10 giocatori questo è il numero di addendi della somma che dobbiamo calcolare applicando la formula.

Se il gioco è "piccolo", la formula comunque ci permette di calcolare il valore Shapley abbastanza facilmente. Vediamo un esempio.

Esempio 7 *Consideriamo il seguente gioco:* $v(1) = v(2) = v(3) = 0$*;* $v(1,2) = v(1,3) = 4$*;* $v(2,3) = 6$*;* $v(1,2,3) = 20$
Costruiamo la tabella seguente, dove nella prima colonna mettiamo le varie permutazioni possibili dei tre giocatori, mentre nella colonna "intestata" con "i" mettiamo i guadagni marginali attribuiti al giocatore "i" nelle varie permutazioni possibili. Le due ultime righe contengono le somme dei guadagni marginali e poi tali valori divisi per 6 *(ovverossia* $3!$*), vale a dire il valore Shapley. Si noti che* $\Phi_2 = \Phi_3$ *(come deve essere, visto che sono giocatori simmetrici).*

	giocatori		
permutazione	1	2	3
123	0	4	16
132	0	16	4
213	4	0	16
231	14	0	6
312	4	16	0
321	14	6	0
totale	36	42	42
valore Shapley	6	7	7

Per alcuni giochi è possibile determinare il valore Shapley molto più semplicemente, pur di sfruttare caratteristiche specifiche del gioco: è quanto succede con i "microarray games".

3 Microarray

Cosa vuol dire "microarray"? Un array molto piccolo, naturalmente... Questo termine generico ha ormai assunto un significato univoco: si riferisce ad una tecnica che consente di ricavare, da un singolo esperimento, informazioni sull'attività di migliaia di geni contemporaneamente. Non è questo il luogo per descrivere questa metodologia: rinviamo, a questo scopo, a Parmigiani [22]. Molto sinteticamente, una delle applicazioni standard di questa metodologia consente di stimare per ogni gene esaminato la quantità di corrispondente RNA messaggero (mRNA) presente in una cellula. La misurazione del mRNA è importante in quanto esso rappresenta un passo intermedio sulla strada che conduce dal gene presente nel DNA alla corrispondente proteina/enzima: misurare la quantità di mRNA presente in una cellula ci dà una informazione sul livello di attività del gene corrispondente, mentre la misura diretta della quantità di proteine presenti nella cellula è al momento impossibile (si parla della misura contemporanea di diverse migliaia di proteine diverse).

Un esempio di cosa voglia dire questa "attività" è dato dal ben noto *Escherichia Coli*, di cui ognuno di noi ospita, a partire da pochi giorni dopo la nascita, esemplari a miliardi. Un enzima, la beta-galattosidasi, è importante per il suo metabolismo in quanto gli permette di decomporre il lattosio in monosaccaridi. Ebbene, questo enzima è presente in poche unità se non c'è lattosio nei dintorni, mentre il loro numero diventa di alcune migliaia quando vi sia necessità di utilizzare il lattosio (e quindi decomporlo). Ovviamente, per la produzione di tutte queste proteine è necessaria la produzione intermedia di mRNA: sarà questo che viene misurato e che ci dà il "livello di espressione" del gene corrispondente (LacZ, anche se il processo è un po' più complesso e richiede l'intervento del cosiddetto "Lac operon", un gruppo di tre geni la cui analisi valse agli autori, Jacob e Monod [11], il premio Nobel per la medicina nel 1965).

Come è facilmente immaginabile, nonostante le tecnologie sofisticate che vengono utilizzate, i vari passi necessari per ottenere un array di dati numerici che esprimano, gene per gene, il livello di attività non sono banali, dal punto di vista della loro concreta messa in pratica. Non solo i dati ottenuti sono affetti da errori sperimentali di vario tipo, ma anche il processo stesso è soggetto a molteplici influenze le quali sono difficilmente quantificabili nel loro complesso e vanno ad aumentare il "rumore di fondo".

Tutto ciò fa sì che l'analisi dei dati ottenuti sia una impresa non banale. Oltretutto la "ripulitura" dei dati dagli errori sperimentali e, per così dire, intrinseci, si scontra con forti limitazioni, dovute al numero relativamente basso di dati a disposizione (dell'ordine delle decine), a fronte del fatto che da ogni singolo campione si ottengono dati che riguardano migliaia di geni.

Per fare esempi concreti, uno studio di Golub *et al.* [9], che esaminava la possibilità di distinguere fra due tipologie di leucemia, considerava 38 campioni dei quali si analizzavano oltre 6000 geni. Un altro lavoro, i cui dati abbiamo utilizzato in Moretti *et al.* [19], è quello di Alon *et al.* [2] sul cancro del colon, il quale analizzava 2000 geni utilizzando un numero di campioni pari a 62. Così, nel lavoro di Moretti *et al.* [16], vengono analizzati oltre 5000 geni per 47 campioni, relativi a bambini, di cui 23 sono vissuti in una cittadina soggetta ad un elevato livello di inquinamento (Teplice) e gli altri invece provengono dalla cittadina di Prachatice. Per concludere con questi esempi, il lavoro di Albino *et al.* [1] dedicato al neuroblastoma, un tumore dell'età infantile, ha coinvolto oltre 20000 geni e 19 campioni. Non ho citato a caso questi due ultimi esempi, in quanto in entrambi i casi è stata applicata la metodologia descritta qui di seguito.

3.1 Dai microarray ai giochi

Come direbbe Lapalisse, se si vuole applicare la TdG è opportuno avere a disposizione un gioco. Pertanto, il primo problema è quello di immaginare come si possa effettivamente "costruire" un gioco a partire dai dati di un esperimento di microarray.

Un passaggio essenziale è costituito da una procedura di discretizzazione dei dati. Facciamo riferimento ad un esempio su scala molto ridotta, per quanto riguarda il numero di geni coinvolti. Supponiamo di avere questi dati da microarray: i tre campioni a sinistra rappresentano cellule "tumorali", mentre quelli a destra riguardano cellule "normali".

	t_1	t_2	t_3
g_1	3.2	20	12
g_2	11	9.8	8.6
g_3	7	2.6	6.1

	n_1	n_2	n_3
g_1	4.1	6.3	2.7
g_2	4.2	7.8	2.1
g_3	5	3.5	0.5

La discretizzazione dei dati della matrice di sinistra viene effettuata fissando una regola opportuna. Ad esempio, si potrebbe definire come "differenzialmente espresso" un gene in un dato campione, al quale corrispondano valori o superiori al massimo, o inferiori al minimo, dei valori registrati nei campioni "sani". Dopo di che, si assegna convenzionalmente il valore 1 a questi geni in quel campione, e 0 agli altri. Così facendo, si ottiene la matrice booleana (a destra la tabella dei "cutoffs" usati):

	t_1	t_2	t_3
g_1	0	1	1
g_2	1	1	1
g_3	1	0	1

	cutoffs	
	$<$	$>$
g_1	2.7	6.3
g_2	2.1	7.8
g_3	0.5	5

Si noti che la procedura è intrinsecamente arbitraria: quella scelta per questo esempio è poi criticabile sotto molti aspetti. Una soluzione migliore potrebbe essere quella di utilizzare opportuni quantili per fare la discretizzazione (ed eliminare l'effetto di possibili *outliers* che potrebbero essere presenti nei campioni "sani").

Con la matrice booleana possiamo costruire il gioco. L'idea è quella di presupporre un *nesso causale*, più precisamente un *principio di sufficienza*: sono i geni differenzialmente espressi a "causare" la malattia. Quindi, *dato un singolo campione*, assumeremo che una coalizione S di geni sia "sufficiente" ad indurre la malattia se contiene tutti i geni differenzialmente espressi: se questa condizione è soddisfatta, porremo $v(S) = 1$, altrimenti $v(S) = 0$. Ad esempio, per il campione t_1 si ha che $v(S) = 1$ se e solo se $S \supseteq \{g_2, g_3\}$.

Abbiamo così associato ad ogni campione un gioco "elementare", che è un *gioco di unanimità* (vedasi esempio 3). Si ottiene il microarray game associato all'esperimento trovando, per ogni S, il numero di campioni per i quali si ha $v(S) = 1$, e dividendo questo numero per il numero totale di campioni ("malati"). Nel mini-esempio qui presentato, se consideriamo la coalizione $\{g_1, g_2\}$, essa contiene "tutti gli 1" solo per il secondo campione. Pertanto, porremo $v(\{g_1, g_2\}) = 1/3$.

A questo punto si ha un gioco cooperativo. Bene, cosa ne facciamo? Qui subentra il *know-how* di TdG, ed in particolare il fatto ben noto che ad un gioco (precisamente un TU-game) può essere associato un indice, il "valore Shapley", il quale ammette una ragionevole interpretazione come "indice di potere" per i vari giocatori[1].

A questo punto, la tentazione è forte: perché non usare proprio il valore Shapley che otteniamo dal "microarray game" per *quantificare* il "potere" dei singoli geni al fine dell'insorgenza della malattia di cui ci si sta occupando?

A questa tentazione si contrappongono due considerazioni:

1. le proprietà che caratterizzano il valore Shapley sono state immaginate avendo in mente una interpretazione di carattere economico dei dati. O, comunque, riferendosi ai giocatori come decisori razionali ed intelligenti. Hanno senso quelle proprietà in questo *diverso contesto*?

---

[1] In particolare per una tipologia di giochi, detti "giochi semplici", caratterizzati dal fatto che $v(S)$ può valere solo 0 o 1 (e $v(N) = 1$). La proposta di usare il valore Shapley come indice di potere, quando applicato ai giochi semplici, è di Shapley e Shubik [30]. Si noti che un microarray game *non* è un gioco semplice, mentre tali sono i microarray games "elementari" che si ottengono se si considera un unico campione.

2. Comunque sia, le classiche proprietà che caratterizzano il valore Shapley nella classe dei TU-games *non lo caratterizzano* nella sottoclasse[2] dei "microarray games".

Quale è una possibile risposta a queste obiezioni? Facile (a dirsi...): si tratta di trovare una caratterizzazione del valore Shapley che:

- sia "interpretabile" nel contesto cui intendiamo applicare questo strumento analitico
- sia valida per la specifica classe dei microarray games.

In effetti, una componente essenziale del contributo specifico di Moretti *et al.* [19] è proprio l'avere dato una risposta a queste considerazioni: viene proposta una "appropriata" caratterizzazione assiomatica del valore Shapley[3].

Due assiomi di fatto riproducono quelli classici: uno, la "null gene property", è esattamente la proprietà (2.3) relativa al dummy player. L'altra, detta "equal splitting", è una riformulazione della condizione di additività in modo da renderla efficace (oltre che significativa!) per la classe dei microarray games: essa dice sostanzialmente che, a priori, non c'è ragione di discriminare tra diversi campioni in un esperimento di microarray.

La novità è data dai rimanenti tre assiomi, i quali sono basati sull'idea di "partnership di geni". L'idea di partnership non è nuova in TdG, in quanto è stata già usata da Kalai e Samet [12] nello studio del cosiddetto valore Shapley "pesato". In estrema sintesi, una "partnership di geni" non è altro che un gruppo di geni i quali, in ognuno dei campioni che abbiamo, assumono o tutti il valore 1 o tutti il valore 0.

Al di là della esplicitazione formale di queste proprietà (per cui rinvio al lavoro originale), esse intendono sottolineare il ruolo rilevante che dovrebbero avere questi gruppi di geni, oltre ad assegnare una maggiore rilevanza alle partnership più piccole.

Il risultato che si ottiene è, come detto, che queste caratterizzano il valore Shapley nella classe dei microarray games.

[2]Questo problema si presenta anche per la classe dei giochi semplici, precedentemente ricordati. Sia per i microarray games che per i giochi semplici il problema è dato dal fatto che la proprietà di *additività* non impone nessuna restrizione, per il fatto banale che la somma di due giochi semplici non è un gioco semplice. Idem per i microarray games.

[3]Per altre caratterizzazioni assiomatiche, oltre che per altre applicazioni, estremamente diversificate, del valore Shapley, vedasi [18]

Bene. E' fatta? No. Nel senso che il risultato teorico c'è, ma resta appunto solo teorico se non si affronta il problema della *effettiva computabilità* del valore Shapley. Anzi, a dire il vero, c'è un problema ancora più a monte e che riguarda la effettiva computabilità del microarray game stesso. Non si può dimenticare che se, ad esempio, consideriamo 10.000 geni, abbiamo un gioco con 2^{10000} coalizioni, ovvero un numero di coalizioni dell'ordine di 10^{3000}.

Come superare questo scoglio? Semplice, basta il motto: *audaces fortuna iuvat*. C'è infatti una scorciatoia che permette di calcolare facilmente il valore Shapley. Addirittura, in riferimento a quanto appena detto, senza neanche passare attraverso la determinazione esplicita del microarray game. Come? Basta osservare che:

- un microarray game costituito da un solo campione è un "unanimity game"

- per gli unanimity games il valore Shapley è banale da calcolare

- il microarray game è una media di questi unanimity games e, quindi, una loro combinazione lineare. Basta allora usare la linearità del valore Shapley per ottenere il risultato.

Morale: la formula che ci dà il valore Shapley *per questa particolare classe di giochi* è di una semplicità disarmante. Tanto per dare un'idea, questo è il listato del programma in "R", da Moretti *et al.* [16], supplemento 4:
`http://www.biomedcentral.com/imedia/8013598701996968/supp4.r`.

```
#computation of matrix of Shapley values
#input: an n*k boolean matrix
#output: an n*k Shapley value matrix

shapleymat <- function(matr)
{
 nc <- length(matr[1, ]);
 nr <- length(matr[, 1]);
 w <- array(0,dim=c(nc));
sh <- matrix(0,nr,nc);
for(l in 1:nc)
 {
       w[l] <- sum(matr[,l]);
 }
```

```
for(j in 1:nr)
 {
 for(l in 1:nc)
  {
   if (matr[j,l] == 1)
       sh[j,l] <- 1/w[l]
  }
 }
sh
}
```

Visto che "R" è di pubblico dominio, chiunque può provare a verificare di persona quanto sia facile e rapido il calcolo. Dati di microarray si trovano in rete, ad esempio quelli di Alon *et al.* [2]. Oppure uno può usare i dati utilizzati per Moretti *et al.* [16] e per Albino *et al.* [1], anch'essi disponibili in rete, sul sito dello NCBI.

Quindi si ha un metodo, cui è stata fornita una qualche giustificazione, per calcolare (effettivamente) la rilevanza dei vari geni considerati nel determinare una particolare condizione (tipicamente, una malattia). Ciò che ci fornisce questo approccio è simile a ciò che si ottiene utilizzando altre metodologie: si identificano i geni che ottengono valori di Shapley più elevati, interpretando questo fatto come un segnale che questi geni sono meritevoli di ulteriori attenzioni. Naturalmente come primo passo si verifica se per questi geni siano già note proprietà connesse alla condizione specifica analizzata (ad esempio, se si studia un tumore può essere interessante sapere che uno dei geni evidenziati risulta essere coinvolto in processi di angiogenesi). Oltre a questo, comunque il risultato principale che si ottiene con questa metodologia è di evidenziare geni che *potrebbero* svolgere un ruolo significativo, rinviando ad ulteriori studi, mirati, la conferma o meno di questa "segnalazione". Il fatto che il metodo seguito (ovvero, l'uso della TdG) sia significativamente diverso da quello di altri metodi di analisi può far sperare che si possano ottenere risultati capaci di evidenziare geni diversi da quelli individuati con approcci, per così dire, più classici.

Oltre al lavoro in cui è stata introdotta, in cui si era assunto come oggetto di studio il cancro del colon, questa metodologia è stata applicata in alcuni altri contesti: oltre ai casi già menzionati del neuroblastoma (tumore dell'età infantile) ed agli effetti dell'inquinamento, anche al'autismo (Esteban e Wall, [6]).

Lasciando ovviamente al futuro il compito di destinare (presto o tardi) all'oblio l'uso dei microarray game come strumenti di analisi, vorrei sottolineare un aspetto significativo di questa applicazione, visto con gli occhiali della TdG: non abbiamo individuato un criterio di razionalità applicato ai geni e che si traduca nel modello dei "microarray games". In altre applicazioni al di fuori delle scienze sociali, si possono individuare dei criteri assimilabili alla condizione di razionalità: la *fitness*, nei giochi evolutivi, o la capacità di resistere alle radiazioni UV, in un esempio che citerò, possono essere usati in tal senso. Nel caso dei microarray games, non siamo stati capaci di evidenziare un simile aspetto.

4 Altre applicazioni

Mi sono soffermato a lungo su una specifica applicazione, per l'ovvia ragione che la conosco meglio, ma l'intento era "buono". Volevo cioè entrare un po' più nel merito, per poter affrontare alcuni problemi di un certo interesse che non avrebbero potuto trovare posto in una stesura troppo sintetica.

Vi sono però molti altri esempi di applicazioni, alcuni dei quali vorrei menzionare, seppur rapidamente, per mostrare quanto possano essere vari i problemi ai quali la TdG può dare un contributo.

La prima applicazione che a questo punto è naturale descrivere, è il lavoro di Kaufman *et al.*, [13]. Viene analizzato nel lievito (*S. Cerevisiae*) il percorso metabolico che ruota attorno al gene RAD6, con la funzione di riparare danni al DNA. Questo percorso vede coinvolti 12 geni, e lo scopo dello studio è quello di trovare una indicazione della rilevanza dei singoli geni all'interno di questo processo complessivo. La metodologia usata è quella (standard, anche se non banale) detta del "knock out", che consiste nel mettere "fuori uso" un gene, solo che qui viene applicata contemporaneamente ad un gruppo di geni. Questo permette di definire un TU-game: detto S il gruppo dei geni non "messi al tappeto", $v(S)$ indica quanto questo gruppo residuo sia in grado di offrire in termini di sopravvivenza di fronte ad una esposizione a radiazioni ultraviolette.

Anche se teoricamente per questa strada si avrebbe a disposizione un gioco cooperativo (N, v), c'è un problema fattuale: il numero di coalizioni nel gioco è pari a $2^{12} = 4096$, troppo elevato per poter pensare di condurre gli esperimenti necessari per ottenere $v(S)$ per ogni S. Ci si confronta con un problema certo non nuovo, per le applicazioni della TdG (e non solo), problema che ad esempio era stato affrontato in Moretti e Patrone [17], dove si prova ad affrontare il bilanciamento fra il costo di ottenere i dati e l'equità dei risultati ottenuti. In generale non è scontato riuscire ad ottenere tutti i dati necessari per definire un TU-game (N, v), oppure costa uno sforzo eccessivo in termini di risorse (economiche, temporali, energetiche...) riuscire a ottenere tutti i $v(S)$ necessari.

La proposta di Kaufman *et al.*, nel loro caso, è quella di utilizzare il valore Shapley per stimare il contributo dei singoli geni al percorso metabolico: naturalmente, per quanto appena detto, sono obbligati ad utilizzare dei metodi di stima del valore Shapley, non avendo a disposizione i dati necessari per il calcolo "esatto".

Altri esempi che coinvolgono usi di parti differenti di TdG, applicati a contesti microbiologici diversi, sono brevemente ricordati qui di seguito.

Bellomo e Delitala [4] analizzano il ruolo della teoria cinetica di particelle attive per modellizzare gli stadi iniziali dello sviluppo di un tumore, e fra i vari strumenti disponibili a tale scopo includono anche i giochi stocastici.

Wolf e Arkin [34] studiano nei batteri la dinamica dei network regolatori, suggerendo di utilizzare come strumenti: motivi, moduli e giochi. In particolare, la dinamica dei "moduli" determinerebbe le strategie usate dall'organismo per sopravvivere nel gioco in cui cellule ed ambiente sono coinvolte.

Interessante l'analisi dei meccanismi di produzione dell'adenosina trifosfato (ATP) da parte di Frick e Schuster [7]. Essi suggeriscono che, entro certi limiti dei valori di parametri rilevanti, microorganismi i quali possono scegliere fra due diversi percorsi metabolici per la produzione di ATP si ritrovino a "giocare" il gioco del "dilemma del prigioniero"[4]. Visto che la caratteristica chiave

[4]Il termine "dilemma del prigioniero" identifica un gioco non cooperativo che coinvolge due giocatori, ciascuno dei quai ha a sua disposizione una strategia dominante (e, quindi, "ovvia" da giocare), ma l'effetto complessivo delle scelte dei due giocatori è quello di dare luogo ad un risultato inefficiente.

di questo gioco è quella di produrre un esito inefficiente, gli autori deducono da ciò che si può assistere ad uno spreco di risorse.

Un altro interessante caso in cui si ha una situazione di interazione con le caratteristiche del "dilemma del prigioniero" è stato evidenziato nel contesto della TdG evolutiva da Turner e Chao [31]. Lo studio riguarda il batteriofago $\Phi 6$ ed una sua mutazione, mettendo in evidenza (in laboratorio) appunto una situazione con la struttura del dilemma del prigioniero. Con la conseguenza che l'equilibrio evolutivo che ne scaturisce offre un risultato inefficiente in termini di "fitness".

Questo cenno alla teoria dei giochi evolutiva mi impone di dire che non è possibile rendere "giustizia" alla mole di contributi in questo filone: mi limito ad indicare pochissimi riferimenti che, per la loro natura, possono servire di base per ulteriori ricerche: la pagina su *Evolutionary Game Theory* della "Stanford Encyclopedia of Philosophy" [28], il survey di Hammerstein e Selten [10], la raccolta di contributi curata da Dugatkin e Reeve [5] e il libro di Weibull [33].

Un altro caso di applicazione della TdG è dato dal "gioco giocato dai motoneuroni". Mi riferisco al contributo di Nowik [21], in cui si esamina il processo di "assestamento competitivo" che avviene tra i neuroni che innervano una stessa fibra muscolare. Alla nascita, ogni fibra muscolare è innervata da più neuroni, tra i quali si innesca una "competizione" ("eliminazione delle sinapsi") che elimina tutti questi input tranne uno. Si tratta di un processo che ha luogo in un arco di tempo relativamente breve, ovvero un paio di settimane, e che dà luogo al fenomeno detto "size principle": al crescere della soglia di attivazione (dei neuroni) cresce il numero di fibre muscolari che sono innervate dai motoneuroni. Si tratta di un fatto che risulta essere utile per un migliore controllo del muscolo.

L'autore prende sul serio questa immagine di "competizione" fra i motoneuroni, allestendo un modello di *gioco non cooperativo* a più stadi il quale, sotto ipotesi non particolarmente stringenti, è in grado di giustificare il "size principle". Non solo, ma il modello è anche in grado di fornire delle predizioni che sono suscettibili di essere testate sperimentalmente.

Chiudo questa stringata rassegna citando Schuster *et al.* [27], un *survey* sull'uso della teoria dei giochi evolutivi nell'analisi di sistemi biochimici e biofisici.

Come menzionato nell'introduzione, vi sono anche interessanti applicazioni della TdG nel campo medico, legate alla gestione delle risorse monetarie e di altro tipo. Sul primo fronte, vi è una copiosa letteratura che descrive i cosiddetti "problemi di agenzia" presenti nella gestione del servizio sanitario pubblico: è sufficiente una ricerca in rete che usi parole chiave quali "health system" e "agency problem" per rendersi conto di quanto sia studiato il problema. Temi fondamentali di analisi scaturiscono dal fatto che non è scontato l'allineamento delle preferenze tra il personale sanitario, i manager che gestiscono i fondi e i decisori pubblici, il tutto complicato dalle asimmetrie informative che esistono tra questi diversi soggetti decisori.

Meno corposi sono i contributi alla gestione, per esempio, degli organi utilizzabili per il trapianto. In questo contesto un ruolo di primo piano è stato svolto da Alvin Roth, che ha analizzato vari aspetti connessi al comportamento "strategico" dei soggetti coinvolti nel caso di "scambi" fra donatori di reni (questi scambi vengono effettuati per ridurre i casi di incompatibilità e quindi poter aumentare il numero di trapianti effettuabili: vedasi, ad esempio, Roth *et al.* [26]). Si tratta di contributi che mi hanno sempre affascinato, anche per la bravura di Roth nell'affrontare tematiche che scaturiscono da applicazioni *reali* della TdG. Questa fascinazione mi ha spinto a cimentarmi con questa tematica, dal che è scaturito un contributo di Villa e Patrone [32], sull'analisi della manipolabilità o meno degli schemi di allocazione utilizzati. Si tratta di uno studio che si colloca all'interno di una collaborazione con il Centro Nazionale Trapianti, il quale Centro ha preso in considerazione l'istituzione in via sperimentale di un sistema centralizzato a livello nazionale appunto per lo scambio di reni (progetto "crossover").

Spero, in conclusione, di non aver deluso il lettore, con questo tentativo di illustrare applicazioni non tradizionali della TdG. Sono tematiche variegate, le quali secondo me mostrano non tanto fin dove la TdG è riuscita a giungere, ma più che altro quante aree di indagine siano "là fuori", in attesa di essere affrontate con l'aiuto di questo strumento formale.

Riferimenti bibliografici

[1] Albino, D., Scaruffi, P., Moretti, S., Coco, S., Truini, M., Di Cristofano, C., Cavazzana, A., Stigliani, S., Bonassi, S., Tonini, G.P.: Identification of low intratumoral gene expression heterogeneity in Neuroblastic Tumors by wide-genome expression analysis and game theory. Cancer, **113**, 1412-1422, 2008.

[2] Alon, U., Barkai, N., Notterman, D.A., Gish, K., Ybarra, S., Mack D., Levine, A.J.: Broad patterns of gene expression revealed by clustering analysis of tumor and normal colon tissue probed by oligonucleotide arrays. Proceedings of the National Academy of Sciences, **96**, 6745-6750, 1999.

[3] Arrow, K.J.: Social Choice and Individual Values. Wiley, New York, 1951; seconda edizione: 1963. Trad. it.: Scelte sociali e preferenze individuali, Etas Kompass, Milano, 1977.

[4] Bellomo, N., Delitala, M.: From the mathematical kinetic, and stochastic game theory to modelling mutations, onset, progression and immune competition of cancer cells. Physics of Life Reviews, **5**, 183-206, 2008.

[5] Game Theory and Animal Behavior. Curatori: L.A. Dugatkin e H.K. Reeve, Oxford University Press, Oxford, 1998.

[6] Esteban, F.J., Wall, D.P.: Using game theory to detect genes involved in Autism Spectrum Disorder. Top, in stampa, 2009.

[7] Frick, T., Schuster, S.: An example of the prisoner's dilemma in biochemistry. Journal Naturwissenschaften, **90**, 327-331, 2003.

[8] Gillies, D.B.: Some Theorems on n-Person Games. PhD thesis, Department of Mathematics, Princeton University, Princeton, 1953.

[9] Golub, T., Slonim, D., Tamayo, P., Huard, C., Gaasenbeek, M., Mesirov, J., Coller, H., Loh, M., Downing, J., Caligiuri, M., Bloomfield, C., Lander, E.: Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science, **286**, 531-537, 1999.

[10] Hammerstein, P., Selten, R.: Game Theory and Evolutionary Biology. In "Handbook of Game Theory with Economic Applications" (Volume 2), (curatori: R. Aumann e S. Hart), Elsevier Science, Amsterdam, 931-962, 1994.

[11] Jacob, F., Monod, J.: Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. J Mol Biol., **3**, 318-356, 1961.

[12] Kalai, E., Samet, D.: Weighted Shapley Values. In: "The Shapley Value, Essays in Honor of Lloyd S. Shapley", (curatore: A. Roth), Cambridge University Press, Cambridge, 83-100, 1988.

[13] Kaufman, A., Kupiec, M., Ruppin, E.: Multi-knockout genetic network analysis: the Rad6 example. In: "Proceedings. 2004 IEEE Computational Systems Bioinformatics Conference" (CSB 04), 2004.

[14] Maynard Smith, J.: Evolution and the Theory of Games. Cambridge University Press, 1982.

[15] Maynard Smith, J. e Price, G.R.: The logic of animal conflict, Nature, **246**, 15-18, 1973.

[16] Moretti, S., van Leeuwen, D., Gmuender, H., Bonassi, S., van Delft, J., Kleinjans, J., Patrone, F., Merlo, F.: Combining Shapley value and statistics to the analysis of gene expression data in children exposed to air pollution. BMC Bioinformatics, **9**, 361, 2008.

[17] Moretti, S., Patrone, F.: Cost Allocation Games with Information Costs. Mathematical Methods of Operations Research, **59**, 419-434, 2004.

[18] Moretti, S., Patrone, F.: Transversality of the Shapley value. Top, **16**, 1-41, 2008. Invited paper. (Da pagina 42 a 59, i commenti di Vito Fragnelli, Michel Grabisch, Claus-Jochen Haake, Ignacio García-Jurado, Joaquín Sánchez-Soriano, Stef Tijs; il nostro "rejoinder" alle pagine 60-61).

[19] Moretti, S., Patrone, F., Bonassi, S.: The class of Microarray games and the relevance index for genes. Top, **15**, 256-280, 2007.

[20] Nash, J.F. Jr.: The Bargaining Problem. Econometrica, **18**, 155-162, 1950.

[21] Nowik,I.: The game motoneurons play. Games and Economic Behavior, **66**, 426-461, 2009.

[22] Parmigiani, G., Garret, E.S., Irizarry, R.A., Scott, S.L.: The analysis of gene expression data: an overview of Methods and Software. In: "The analysis of gene expression data: methods and software", (curatori: G. Parmigiani, E.S. Garrett, R.A. Irizarry, S.L. Zeger). Springer, New York, 2003.

[23] Patrone, F.: `http://www.diptem.unige.it/patrone/intro_TdG.pdf` Breve introduzione alla teoria dei giochi, 2006.

[24] Patrone, F.: `http://www.diptem.unige.it/patrone/Biblio_commentata_intro_TdG.htm` Bibliografia commentata per una introduzione alla Teoria dei Giochi, 2006.

[25] Patrone, F.: `http://www.diptem.unige.it/patrone/CIBB_tutorial_proceedings_2009_FP.pdf` Basics of Game Theory for Bioinformatics, 2009.

[26] Roth, A.E., Sönmez, T., Ünver, M.U.: Kidney Exchange. Quarterly Journal of Economics, **119**, 457-488, 2004.

[27] Schuster, S., Kreft, J.-U., Schroeter, A., Pfeiffer, T.: Use of Game-Theoretical Methods in Biochemistry and Biophysics. Journal of Biological Physics, **34**, 1-17, 2008.

[28] Stanford Encyclopedia of Philosophy: `http://plato.stanford.edu/entries/game-evolutionary/` Evolutionary Game Theory.

[29] Shapley, L.S.: A Value for n-Person Games. In "Contributions to the Theory of Games", II, (editors: H.W. Kuhn e A.W. Tucker), Annals of Math. Studies, **28**, Princeton University Press, Princeton (NJ), 307-317, 1953.

[30] Shapley, L.S., e Shubik, M.: A Method for Evaluating the Distribution of Power in a Committee System. American Political Science Review, **48**, 787-792, 1954.

[31] Turner, P.E., e Chao, L.: Prisoner's dilemma in an RNA virus. Nature. **398**, 441-443, 1999.

[32] Villa, S., Patrone, F.: Incentive compatibility in kidney exchange problems. Health Care Management Science, **12**, 2009.

[33] Weibull, J.: Evolutionary Game Theory. The M.I.T. Press, Cambridge, 1995.

[34] M Wolf, D.M., Arkin, A.P.: Motifs, modules and games in bacteria. Current Opinion in Microbiology, **6**, 125-134, 2003.

[35] Young, H.P.: Monotonic Solutions of Cooperative Games. International Journal of Game Theory, **14**, 65-72, 1985.