



BIOTEKNOLOGI

Bioteknologi Molekuler: Mengoptimalkan Manfaat Keaneka-an Hayati Melalui Teknologi DNA Rekombinan

ANTONIUS SUWANTO

Jurusan Biologi, FMIPA-IPB

Bioteknologi saat ini telah menjadi salah satu simbol perkembangan mutakhir dari ilmu pengetahuan dan teknologi. Penerimaan terhadap bioteknologi juga bersifat mendunia. Tidak diragukan lagi, bahwa negara-negara di dunia telah menyandarkan banyak harapan dari bioteknologi. Perkembangan yang pesat dapat dilihat dari tumbuhnya berbagai perusahaan kecil sampai raksasa yang berdasarkan bioteknologi, sejalan dengan pembentukan komite-komite bioteknologi dalam berbagai sistem pemerintahan. Selain itu juga dapat diamati penyebaran dan penerapan mata kuliah bioteknologi di berbagai universitas, termasuk di Indonesia.

Pemerintah dari negara-negara, baik yang paling maju maupun yang masih berkembang telah mengalokasikan sejumlah dana untuk mempercepat perkembangan bioteknologi di negaranya, meskipun ada perbedaan dalam hal jumlah dana dan efisiensi pemakaiannya. Pada umumnya mereka mengharapkan agar kesejahteraan masyarakat dapat dipercepat dan ditingkatkan dengan bantuan bioteknologi. Banyak aspek bioteknologi yang

telah membuahkan hasil berupa produk yang mempunyai nilai komersial tinggi.

Dalam bidang kedokteran, bioteknologi akan membawa cara-cara baru untuk diagnosa, pengobatan, dan pencegahan penyakit. Dalam bidang pertanian, setiap aspeknya mulai dari penempatan benih di dalam tanah sampai makanan siap di meja makan akan terpengaruh oleh teknologi ini. Selain itu, bioteknologi juga menjadi sandaran untuk penyelamat lingkungan, karena menawarkan berbagai alternatif untuk membersihkan lingkungan dari pencemaran yang sulit dibersihkan dengan cara-cara lain.

Meskipun banyak dari kita yakin bahwa bioteknologi itu penting, tetapi kebanyakan dari kita tidak mengetahui dengan tepat apa yang dimaksud dengan bioteknologi. Hal yang membingungkan tersebut dapat dimengerti karena istilah bioteknologi seringkali didefinisikan berbeda oleh orang yang berbeda. Apakah bioteknologi itu sebenarnya?

Definisi Bioteknologi

Istilah bioteknologi pertama kali dikemukakan oleh Karl Ereky, seorang insinyur asal Hongaria, pada tahun 1917 untuk mendeskripsikan produksi babi dalam skala besar dengan menggunakan bit gula sebagai sumber pakannya.

Sampai tahun 1970-an bioteknologi selalu berasosiasi dengan rekayasa biokimia (*biochemical engineering*) dan pada umumnya kuliah-kuliah yang berhubungan dengan bioteknologi juga diberikan oleh Jurusan Rekayasa Kimia atau Rekayasa Biokimia.

Sesungguhnya mendefinisikan bioteknologi sangat gampang. Pecahlah kata tersebut berdasarkan akar katanya : “bio” dan “teknologi”, maka akan diperoleh definisi sebagai berikut : Penggunaan organisme atau sistem hidup untuk memecahkan suatu masalah atau untuk menghasilkan produk yang berguna.

Dengan definisi tersebut dapat dipahami, bahwa bioteknologi bukanlah sesuatu yang baru. Kita telah mendomestikasi tanaman dan hewan sekitar 10.000 tahun yang lalu. Selama beribu-ribu tahun kita telah menggunakan mikroba untuk membuat produk-produk berguna seperti roti, anggur, keju, yogurt, tempe, dan *nata de coco*. Hampir semua antibiotik berasal dari mikroba, demikian juga enzim-enzim yang dipakai untuk berbagai keperluan mulai dari pembuatan sirup fruktosa sampai pencucian pakaian. Dalam bidang pertanian, kita telah menggunakan mikroba sejak abad ke-19 untuk pestisida dan untuk penyuburan tanah melalui bakteri-bakteri penambat N_2 . Mikroba juga telah digunakan secara ekstensif untuk pembersihan limbah dan kotoran selama berpuluh-puluh tahun. Dalam bidang medis, vaksin-vaksin tertentu dibuat dari virus atau bakteri tertentu yang telah dilemahkan.

Jika demikian, mengapa sering dikatakan bahwa bioteknologi adalah suatu terobosan teknologi yang revolusioner, padahal teknologi ini mungkin sudah ada sejak adanya peradaban manusia. Berikut ini adalah jawabannya. Selama periode 1960-an sampai 1970-an, pengetahuan kita tentang biologi sel dan molekuler telah sampai pada suatu titik yang memungkinkan kita untuk memanipulasi suatu organisme di taraf seluler atau molekuler. Memanipulasi suatu organisme untuk kepentingan kita bukanlah suatu hal yang baru. Yang baru adalah cara atau metode kita melakukan manipulasi tersebut.

Sebelumnya, kita menggunakan suatu organisme utuh untuk seleksi bahan genetik unggul, tetapi sekarang kita menggunakan sel-sel dan molekul organisme tersebut. Sebelumnya kita melakukan manipulasi tanpa mengetahui mekanisme yang mendasari manipulasi tersebut, sehingga sulit diprediksi hasilnya. Tetapi sekarang kita mengerti manipulasi yang kita lakukan pada taraf yang paling mendasar, yaitu taraf molekuler. Oleh karena itu, kita dapat memprediksi pengaruh manipulasi yang dilakukan dan mengarahkan perubahan yang diinginkan dengan tingkat ketepatan yang jauh lebih tinggi.

Selama sekitar 45 tahun sejak Karl Ereky memperkenalkan istilah bioteknologi, istilah ini telah dipakai dengan pengertian berbeda oleh pakar yang berbeda, sehingga menimbulkan kerancuan. Kerancuan ini berakhir pada 1961 ketika Carl Goren Heden merekomendasikan agar nama suatu jurnal saintifik untuk mempublikasi penelitian dalam bidang mikrobiologi terapan dan fermentasi diubah dari *Journal of Microbiological and Biochemical Engineering and Technology* menjadi *Biotechnology and Bioengineering*. Sejak saat itu, bioteknologi diartikan sebagai: “produksi barang dan jasa menggunakan organisme, sistem, atau proses biologi”. Oleh karena itu, penelitian bioteknologi sangat bergantung pada mikrobiologi, biokimia, dan rekayasa kimia.

Suatu proses industri bioteknologi yang menggunakan mikroorganisme untuk menghasilkan suatu produk, pada dasarnya terdiri dari tiga tahapan utama yang secara umum dapat dideskripsikan sebagai berikut:

1. Proses hulu: Melibatkan serangkaian perlakuan pada bahan mentah, sehingga dapat digunakan sebagai sumber makanan bagi mikroorganismesasaran.
2. Fermentasi dan transformasi: Penumbuhan mikroorganisme sasaran dalam bioreaktor besar (biasanya lebih dari 100 liter) yang diikuti dengan produksi (hasil biotransformasi) bahan yang diinginkan, misalnya: antibiotik, asam amino, enzim, atau asam-asam organik.
3. Proses hilir: pemurnian senyawa atau bahan yang diinginkan dari medium fermentasi atau dari massa sel.

Penelitian-penelitian bioteknologi dimaksudkan untuk memaksimalkan efisiensi tiap tahap dalam proses bioteknologi serta dapat menemukan mikroorganisme yang sesuai untuk produksi pangan, pakan, suplemen pangan, dan obat-obatan. Selama tahun 1960-an sampai 1970-an, penelitian-penelitian ini difokuskan pada proses hulu, desain bioreaktor, dan proses hilir.

Oleh karena itu, banyak dihasilkan informasi yang menjadi dasar penting bagi pembuatan bioreaktor serta instrumentasinya, serta teknologi *scale-up* yang lebih efisien dalam menghasilkan berbagai produk.

Dari keseluruhan proses industri bioteknologi, bagian biotransformasi merupakan komponen yang paling sulit dioptimalkan secara sistematis. Pada umumnya, galur-galur mikroba yang diisolasi dari alam tidak optimal untuk dipakai langsung dalam industri bioteknologi. Oleh karena itu, induksi mutasi melalui mutagenesis kimia atau radiasi ultraviolet digunakan untuk mengubah secara acak susunan genetik suatu galur mikroba dengan harapan dapat diperoleh galur yang profilnya lebih optimal. Dalam beberapa hal, misalnya dalam produksi antibiotik, cara-cara mutasi acak dan seleksi telah berhasil dilakukan. Meskipun demikian, pada sebagian industri bioteknologi lainnya, mutasi acak malah menurunkan produksi atau hasilnya sulit sekali diprediksi karena adanya mutasi pada bagian-bagian lain dari genom mikroba yang bersangkutan. Selain itu, derajat perbaikan galur masih sangat dibatasi oleh sistem biologi yang ada. Contohnya: dalam produksi asam sitrat digunakan *Aspergillus niger* yang mampu memproduksi asam sitrat dengan rendemen tinggi. Tetapi untuk fermentasi media padat, spora kapang ini dapat menimbulkan masalah medis yang relatif sulit penanganannya di lapangan. Sementara itu mutasi acak untuk meniadakan spora dari *Aspergillus niger* tanpa menurunkan rendemen asamnya sangat sulit sekali dilakukan tanpa melewati batas-batas biologi *Aspergillus niger*.

Perbaikan genetik secara tradisional (mutasi acak) sangat memakan waktu, tidak dapat diprediksi hasilnya, dan menjadi mahal karena banyaknya galur atau mutan yang harus diseleksi, ditapis, dan selanjutnya diuji kemampuannya untuk keperluan tertentu. Meskipun demikian, sampai sekitar akhir 1970-an bioteknologi telah menjadi suatu disiplin tersendiri yang sudah mapan dengan prosedur-prosedur khas untuk mengembangkan berbagai produk komersial.

Perkembangan bioteknologi berubah sejak ditemukannya teknologi DNA rekombinan. Perubahan ini sangat nyata terutama dalam hal teknologi proses hulu, dan seleksi galur. Dengan teknologi DNA rekombinan tidak saja kita mampu melakukan perbaikan galur dengan tepat dan dapat diprediksi, tetapi juga dapat mengkonstruksi galur baru dengan bahan genetik tambahan yang tidak pernah ada pada galur asalnya. Dalam kasus produksi asam sitrat, misalnya kita dapat memindahkan gen-gen kunci untuk biosintesis asam sitrat dari *Aspergillus niger* ke dalam kapang lain atau bakteri, sehingga lebih memudahkan penanganan pada proses hilirnya atau menghindari masalah adanya spora.

Dengan adanya teknologi DNA rekombinan, maka optimasi biotransformasi dalam suatu proses bioteknologi dapat diperoleh dengan lebih terarah dan langsung. Teknologi DNA rekombinan atau rekayasa genetik memungkinkan kita mengkonstruksi, bukan hanya mengisolasi, suatu galur yang sangat produktif. Sel prokariot atau eukariot dapat digunakan sebagai “pabrik biologis” untuk memproduksi insulin, interferon, hormon pertumbuhan, bahan anti virus, dan berbagai macam protein lainnya. Teknologi DNA rekombinan juga memungkinkan produksi senyawa-senyawa tertentu yang jumlahnya secara alami sangat sedikit, sehingga tidak ekonomis bila diekstrak langsung dari sumber alaminya. Sebagai contoh, penelitian tentang ilmu bahan teh mengungkapkan, bahwa benang atau serat laba-laba (*spider silk*) merupakan serat yang halus tapi memiliki kekenyalan yang lebih tinggi dari serat baja dengan ukuran yang sama. Selain itu, bila dipintal maka serat laba-laba akan dapat digunakan untuk bahan baju tahan peluru, atau pengganti bahan super elastis yang ada saat ini. Namun, untuk memproduksi serat laba-laba dengan cara beternak sampai saat ini sulit dilakukan karena sifat laba-laba yang soliter, perlu ruang tersendiri, dan bersifat kanibal. Gen penyandi protein penyusun serat tersebut telah berhasil di klon dari laba-laba dan dimasukkan pada *E. coli* melalui teknologi DNA rekombinan, sehingga dapat diperoleh bahan serat yang lebih ekonomis, selalu tersedia, dan dengan teknologi yang lebih ramah lingkungan.

Tumbuhan dan hewan juga dapat digunakan sebagai bioreaktor untuk menghasilkan produk baru atau produk hasil modifikasi yang tidak mungkin diperoleh dengan seleksi mutagenesis atau persilangan biasa. Akhirnya, teknologi ini memungkinkan kita untuk menangani penyakit-penyakit genetik melalui terapi gen, masalah pengobatan berbagai jenis kanker, dan penyediaan vaksin DNA sebagai alternatif vaksin masa depan.

Penggabungan antara teknologi DNA rekombinan dengan bioteknologi melahirkan suatu bidang studi yang sangat dinamis dan kompetitif yang disebut *Bioteknologi Molekuler*. Bidang studi yang relatif baru ini, seperti halnya perkembangan awal biologi molekuler di tahun 1960-an, dipenuhi oleh berbagai harapan yang kadang-kadang melampaui kemampuan para pakar pada saat itu untuk menghasilkan suatu produk. Oleh karena itu, dalam mencermati perkembangan bioteknologi molekuler kita sebaiknya dapat melihat sisi harapan, kenyataan, atau fantasi dari bidang studi yang sedang berkembang pesat ini.

Karena bioteknologi molekuler berubah sangat pesat, maka suatu strategi penelitian yang saat ini sangat relevan dan menjanjikan bisa berbalik menjadi strategi yang tidak ekonomis, tidak efisien, atau sulit sekali implementasinya. Sementara itu cara-cara atau pendekatan lain mulai marak dibicarakan atau dilakukan sebagai strategi alternatif. Oleh karena itu, industri bioteknologi moderen harus dapat memantau perkembangan disiplin ilmu terkait, sehingga selalu dapat mengoptimalkan proses-proses industrinya. Dengan demikian, nampaknya tidak terlalu berlebihan bila dikatakan bahwa industri bioteknologi molekuler adalah industri yang berbasis riset (*research-based industry*). Di masa depan, tak dapat dielakkan lagi bahwa bioteknologi molekuler akan menjadi metode baku untuk mengembangkan suatu sistem hidup dengan fungsi atau kemampuan baru dalam memproduksi suatu barang atau jasa. Oleh karena itu, perkembangan industri bioteknologi akan selalu tergantung pada penelitian dasar yang serius dan tepat sasaran.

Sebagian besar disiplin sains tidak berdiri sendiri. Disiplin sains pada umumnya merupakan peleburan pengetahuan dari berbagai riset yang berbeda. Untuk bioteknologi molekuler, komponen bioteknologi dikembangkan dan disempurnakan oleh pakar-pakar mikrobiologi industri dan rekayasa kimia, sedangkan pengembangan komponen teknologi DNA rekombinan sangat bergantung pada penemuan-penemuan dalam biologi molekuler, genetika, biokimia, dan mikrobiologi. Sebagian besar pengetahuan yang mendasari bioteknologi dihasilkan oleh penelitian-penelitian dasar di universitas (Tabel 1). Jadi, bioteknologi molekuler sangat tergantung pada perkembangan berbagai pengetahuan dasar dalam usahanya untuk menghasilkan produk-produk komersial yang kompetitif. Dalam perkembangannya perkawinan antara bioteknologi dengan ilmu ekonomi menghasilkan *Bioentrepreneurship*; bioteknologi dengan etika atau agama menghasilkan Bioetika; bioteknologi dengan ilmu computer menghasilkan Bioinformatika; dan bioteknologi dengan ilmu hukum menghasilkan pakar dalam Hukum Hak Atas Kekayaan Intelektual (*Patent lawyers*). Bidang-bidang ilmu hasil interaksi ini (*interface disciplines*) merupakan kecenderungan dalam perkembangan teknologi saat ini dan masa depan yang memungkinkan orang yang mengusainya tidak saja langka di pasar kerja, sehingga lebih mudah untuk mendapat pekerjaan, tapi juga merupakan refleksi kebutuhan pekerjaan yang semakin menuntut inovasi yang hanya dapat tercipta dengan membuka *interface* antar disiplin ilmu. Oleh karena itu sangatlah diharapkan agar berbagai disiplin ilmu yang ada membuka pintu lebar-lebar untuk mendisain kurikulum yang dapat menampung minat mahasiswa yang bersifat *interface* ini, yang salah satunya merupakan aspek intrinsik dari Bioteknologi Modern atau Bioteknologi Molekuler.

Rekayasa Genetika dan Keragaman Hayati

Rekayasa genetika yang seringkali sinonim dengan teknologi DNA rekombinan merupakan tulang punggung dan pemicu lahirnya bioteknologi molekuler. DNA rekombinan dikonstruksi dengan

menggabungkan materi genetik dari dua atau lebih sumber yang berbeda atau melakukan perubahan secara terarah pada suatu materi genetik tertentu. Di alam, materi genetik melakukan rekombinasi secara konstan. Berikut ini adalah beberapa contoh rekombinasi genetik dari dua sumber atau lebih: (i) Rekombinasi yang terjadi saat pindah silang dalam pembentukan gamet pada proses meiosis, (ii) Saat sperma dan ovum melebur pada proses fertilisasi, dan (iii) Saat sel prokariot melakukan transaksi bahan genetik melalui konjugasi, transformasi, atau transduksi.

Dalam tiap contoh rekombinasi tersebut dapat dimengerti bahwa rekombinasi merupakan salah satu cara untuk meningkatkan terjadinya keragaman hayati di alam. Materi genetik yang ada di alam menyajikan suatu bahan mentah evolusi yang dilakukan oleh seleksi alam atau seleksi buatan yang dilakukan oleh manusia.

A. Penggunaan Variasi Genetik dalam Pemuliaan

Sejara setelah manusia mampu melakukan domestikasi organisme, maka mulailah terjadi pemuliaan secara selektif untuk mengubah bahan genetiknya sesuai dengan keinginan. Suatu individu tertentu dalam populasi, yang berarti suatu materi genetik tertentu, disukai oleh manusia dan dipakai sebagai induk untuk generasi-generasi organisme berikutnya. Dengan menyeleksi suatu variasi genetik tertentu dari suatu populasi dan menyingkirkan variasi genetik lainnya, maka kita sudah melakukan rekombinasi bahan genetik dengan terarah dan dengan tujuan khusus. Akibatnya, kita secara radikal mengubah bahan genetik organisme yang telah kita domestikasikan.

Dengan demikian, variasi genetik telah menjadi sumber alami bagi manusia untuk melakukan eksploitasi selama berabad-abad. Pengetahuan kita untuk melakukan pemuliaan secara selektif dan yang hasilnya makin dapat diprediksi telah berkembang pesat. Rekayasa genetika merupakan langkah berikutnya dalam kesinambungan usaha manusia untuk mencari varietas atau galur yang paling sesuai.

B. Variasi Genetik Melalui Rekayasa Genetika

Istilah teknologi rekombinan DNA atau rekayasa genetika secara ringkas dapat diartikan sebagai teknik molekuler yang presisi yang mampu mengubah suatu molekul DNA, atau menggabungkan molekul DNA tertentu dari sumber-sumber yang berbeda. Rekombinasi DNA dilakukan dengan enzim (enzim restriksi dan ligase) yang dapat melakukan pemotongan dan penyambungan molekul DNA dengan tepat dan dapat diprediksi. DNA rekombinan selanjutnya dimasukkan ke dalam organisme sasaran melalui introduksi langsung (transformasi), melalui virus, atau bakteri.

Oleh karena itu, dalam melakukan rekombinasi genetik, seorang pemulia selain dapat melakukannya melalui penggabungan sel telur dan sperma (atau serbuk sari dan putik pada tanaman) pada metode pemuliaan selektif, dia dapat pula melakukan rekombinasi bahan genetik dengan presisi yang lebih tinggi dengan melakukannya di taraf molekuler.

C. Pemuliaan Selektif vs Rekayasa Genetika

Banyak pakar memandang rekayasa genetika secara sederhana sebagai kelanjutan dari teknik pemuliaan selektif, karena kedua teknik itu pada dasarnya bertujuan untuk menggabungkan materi genetik dari sumber yang berbeda untuk menghasilkan organisme yang memiliki sifat-sifat baru yang berguna. Meskipun pada dasarnya rekayasa genetika dan pemuliaan selektif memiliki kesamaan, namun kedua teknik itu juga memiliki perbedaan-perbedaan penting (Tabel 2).

Dalam rekayasa genetika, kita memindahkan satu gen tunggal yang fungsinya sudah diketahui dengan jelas, sedangkan dalam pemuliaan selektif yang ditransfer (melalui fertilisasi atau penyerbukan) adalah sekumpulan gen yang fungsinya pada umumnya tidak diketahui. Dengan meningkatkan ketepatan dan kepastian dalam manipulasi genetik, maka resiko untuk menghasilkan organisme dengan sifat-sifat yang tidak diharapkan

dapat diminimumkan. Model uji coba (*trial-and-error*) dalam pemuliaan selektif dapat dibuat menjadi lebih tepat melalui rekayasa genetika.

Dalam pemuliaan selektif kita mengawinkan organisme dari satu spesies, dari spesies yang berbeda, atau kadang-kadang dari genus yang berbeda. Dalam rekayasa genetika sudah tidak ada lagi hambatan taksonomi. Manipulasi genetik tidak lagi terbatas pada sekelompok kecil variasi genetik. Bila kita inginkan suatu bahan genetik untuk disisipkan pada suatu organisme, maka tidak lagi menjadi masalah seberapa jauh hubungan kekerabatan organisme pemilik bahan genetik tersebut. Sebagai contoh, gen penyandi antibodi dari manusia dapat dipindahkan ke tanaman Tembakau sehingga kita dapat memanen antibodi bukan dari hewan percobaan, yang seringkali kurang disukai oleh kelompok pecinta binatang, tetapi langsung dari ekstrak daun Tembakau. Kemampuan memindahkan gen dari satu organisme ke organisme lain tanpa batasan taksonomi memungkinkan kita memanfaatkan sumber daya alam yang luar biasa, yaitu keragaman hayati (*biodiversity*). Tentu saja semua usaha itu dapat dilakukan dengan dampak yang minimal bila kita mau belajar dari kearifan proses-proses biologi yang mendasari keragaman tersebut.

Tabel 1. Perkembangan sejarah bioteknologi molekuler

Tahun	Peristiwa
1917	Karl Ereky memperkenalkan istilah <i>bioteknologi</i>
1943	Penisilin diproduksi dalam skala industri
1944	Avery, MacLeod, McCarty mendemonstrasikan bahwa DNA adalah bahan genetik
1953	Watson & Crick menentukan struktur DNA
1961	Jurnal <i>Biotechnology and Bioengineering</i> ditetapkan
1961-1966	Seluruh sandi genetik terungkap
1970	Enzim restriksi endonuklease pertama kali diisolasi

Tahun	Peristiwa
1972	Khorana dan kawan-kawan berhasil mensintesa secara kimiawi seluruh gen tRNA
1973	Boyer dan Cohen memaparkan teknologi DNA rekombinan
1975	Kohler dan Milstein menjabarkan produksi antibodi monoklonal
1976	Perkembangan teknik-teknik untuk menentukan sekuen DNA
1978	Genentech menghasilkan insulin manusia dalam <i>E.coli</i>
1980	US Supreme Court: Mikroorganisme hasil manipulasi dapat dipatenkan (kasus Diamond vs Chakrabarty)
1981	Untuk pertama kalinya <i>auTomated DNA synthesizers</i> dijual secara komersial
1981	Untuk pertama kalinya kit diagnostik berdasar antibodi disetujui untuk dipakai di Amerika Serikat
1982	Untuk pertama kalinya vaksin hewan hasil teknologi DNA rekombinan disetujui pemakaiannya di Eropa
1983	Plasmid Ti hasil rekayasa genetik dipakai untuk transformasi tanaman
1988	US Patent diberikan untuk mencit hasil rekayasa genetik sehingga rentan terhadap kanker (untuk penelitian tumor)
1988	Metode Polymerase Chain Reaction dipublikasi
1990	USA: Telah disetujui percobaan Terapi gen sel somatik pada manusia

Tahun	Peristiwa
1997	Kloning hewan (domba Dolly) dari sel dewasa (sel ambing)
2000	Pro dan kontra tanaman transgenik di Indonesia. Kapas transgenik ditanam di Sulawesi Selatan
2001	Konstruksi monyet transgenik (ANDi) yang mengandung gen GFP dari sejenis ubur-ubur

Tabel 2. Perbedaan antara pemuliaan selektif dan rekayasa genetika

Parameter	Pemuliaan Selektif	Rekayasa Genetika
□ Tingkat	Organisme utuh	Sel atau molekul
□ Ketepatan	Sekumpulan gen	Satu gen tunggal
□ Kepastian	Perubahan genetik sulit atau tidak mungkin dikarakterisasikan	Perubahan bahan genetik dikarakterisasi dengan baik
□ Batasan taksonomi	Hanya dapat dipakai dalam satu spesies atau satu genus	Tidak ada batasan taksonomi

Pustaka

- Glick, B.R., and J.J. Pasternak. 1998. *Molecular Biotechnology: Principles and applications of recombinant DNA*. 2^{Ed}. ASM Press, Washington, D.C.
- Russo, E., and D. Cove. 1995. *Genetic engineering: Dreams and nightmares*. W.H. Freeman, New York.