

# ИНВАЗИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И ОПЫТ РЕГУЛИРОВАНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСГЕННЫХ ОРГАНИЗМОВ В АКВАКУЛЬТУРЕ НА ПРИМЕРЕ АТЛАНТИЧЕСКОГО ЛОСОСЯ

© 2023 Викторов А.Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт проблем экологии и эволюции им. А.И. Северцова РАН, Москва, 119071, Россия  
e-mail: [aleviktorov@ya.ru](mailto:aleviktorov@ya.ru)

Поступила в редакцию 20.12.2022. После доработки 18.02.2023. Принята к публикации 26.02.2023

В статье рассмотрена 30-летняя история создания, государственного регулирования и производства трансгенного лосося AquAdvantage, генетически модифицированного геном гормона роста. Критически проанализированы доводы оппонентов и проponentов концепции экологической безопасности использования данных и аналогичных трансгенных рыб в аквакультуре. Сделано обобщение, что приспособленность рассмотренных и аналогичных трансгенных рыб ниже таковой диких сородичей. На этом основании делается предположение, что в случае случайного попадания генетически модифицированных рыб из аквакультуры в природные популяции трансгены находятся под отрицательным действием естественного отбора. Строгие меры безопасности при содержании генетически модифицированных рыб тем не менее не должны ослабляться, так как пока необъяснимы случаи выживания флуоресцирующих трансгенных аквариумных рыб в пресноводных экосистемах.

**Ключевые слова:** генетически модифицированные организмы, аквакультура, инвазии, *Salmo salar*, *Danio rerio*.

DOI: 10.35885/1996-1499-16-1-31-41

## Введение

Неуклонный рост численности человеческой популяции (в среднем на 1.6% в год в период с 1961 по 2017 г.) делает особо насущным вопрос о соответствующем увеличении производства пищи и прежде всего белковой. Симптоматично, что в тот же период времени в мире был отмечен рост производства продуктов животного происхождения (мясо, птица, молоко и т. д.) – на 2.1% в год, и потребления рыбы – на 3.1% в год. Осознание истощения рыбных и других пищевых ресурсов, как в мировом океане, так и в пресных водах в середине прошлого века остро поставило задачу промышленного производства гидробионтов. Аквакультура, хотя и не имеет столь древних корней, как сельское хозяйство, но её история также насчитывает тысячи лет. Примерно 3500 лет назад египтяне начали разводить дорадо, а китайцы – карпа. Древние римляне выращивали устриц. Однако селекция, основанная на генетических знаниях «пришла» в аквакультуру лишь во второй половине XX в. Вехи «выращивание больше, чем улов» были

достигнуты в 1970 г. для водорослей, в 1986 г. для пресноводных рыб, в 1994 г. для моллюсков, в 1997 г. для анадромных рыб и в 2014 г. для ракообразных. Соответственно и вклад аквакультуры в мировое производство рыбы постоянно увеличивался, достигнув 46.0% в 2016–2018 гг. по сравнению с 25.7% в 2000 г. [FAO, 2020].

Лососёвые занимают премиальный сегмент потребительского рынка, и в 2018 г. на них приходилось около 19% от общей стоимости рыбопродуктов, продаваемых на международном рынке. Аквакультура атлантического лосося *Salmo salar* L. стала одной из наиболее прибыльных и технологически развитых отраслей рыбоводства во всем мире [FAO, 2020]. Неслучайно, что именно она стала одной из первых точек приложения методов генетической инженерии. В конце 1980-х гг. возникла идея использовать гормон роста для повышения конверсии корма в мышечную биомассу лососёвых рыб. Соответствующие опыты велись с рядом представителей этого семейства, однако до потребительского рынка

дошёл лишь генетически модифицированный лосось (ГМ-лосось) фирмы AquAdvantage из Мейнарда, штат Массачусетс США. Параллельно этому как в научной литературе, так и в СМИ шло интенсивное обсуждение вопросов безопасности трансгенных рыб в свете их инвазионного потенциала [Махров и др., 2014; Van Eenennaam et al., 2021].

### Генетически модифицированный атлантический лосось AquAdvantage salmon

Генетически модифицированный атлантический лосось (AquAdvantage Salmon, или AAS) был получен путём микроинъекции трансгенной конструкции *opAFP-GHc2* в икру атлантического лосося *Salmo salar* Linnaeus, 1758, взятого из природной популяции. Трансгенная конструкция *opAFP-GHc2* состоит из гена гормона роста (ГР), полученного из чавычи *Oncorhynchus tshawytscha* Walbaum, 1792, и регуляторных последовательностей (*opAFP*) гена белка антифриза (AFP) морской донной рыбы американской бельдюги *Zoarces (Macrozoarces) americanus* Bloch & Schneider, 1801. Маточное стадо AAS состоит из гомозиготных самок (XX) *S. salar*, также гомозиготных по трансгенной конструкции (ТТ). Их гаплоидная икра инициируется к развитию гиногенетически: путём осеменения стерилизованной радиацией спермой самцов арктического гольца (*Salvelinus alpinus* (Linnaeus, 1758)), взятых из природной популяции. Диплоидный набор хромосом икры восстанавливается воздействием гидростатического давления. Благодаря этим процедурам F1 представляют собой клон матерей – (XX, ТТ). В случае, если облучение спермы не было успешным, F1 будет гибридом арктического гольца и атлантического лосося. Эти гибриды легко идентифицируются по фенотипу и удаляются на ранних стадиях производственного процесса. Далее все особи F1 (XX, ТТ) переопределяются с женского на мужской пол с помощью гормона 17 $\alpha$ -метилтестостерона. Таким образом, все они, оставаясь генетически самками, функционально становятся самцами (неомале, или неосамцами) и их спермой (X, Т) оплодотворяется икра (X, -) нетрансгенных самок атлантического лосося *S. salar* (XX, --).

Сбор спермы у неосамцов производится путём вивисекции, так как у них аномально развита половая система. Таким образом, каждый неосамец может использоваться только один раз. Спермой одной рыбы могут оплодотворить примерно 50 000 икринок. Триплоидный набор хромосом потомства (XXX, Т--) от этого скрещивания (F2) достигается опять же воздействием гидростатического давления. Выросшие из этих икринок рыбы, собственно, и представляют собой продукт, поступающий потребителям. Фактическое производство триплоидных икринок в партии составляет не менее 98%, а вероятность того, что будет произведено менее 95% триплоидных икринок, в большинстве случаев близка к 0.03%. Данный показатель считается экономически приемлемым [McGowan, Leggatt, 2020].

В целях соблюдения как биологической, так и коммерческой безопасности биотехнологический процесс получения ГМ-лосося вначале был пространственно разделён. Предприятие на канадском о. Принца Эдуарда в заливе Святого Лаврентия Атлантического океана, занималось содержанием маточного стада, здесь же осуществлялись все этапы производства вплоть до получения оплодотворённой триплоидной икры. Оплодотворённая триплоидная икра самолётом перевозилась на предприятие, расположенное в Панаме, находящееся на расстоянии 4400 км от канадского предприятия и в 120 км от Тихого океана. Здесь икра помещалась в инкубаторы. Вылупившаяся молодь сначала содержалась в резервуарах для мальков. По достижении веса 25 г мальки переводились в более крупные резервуары для выращивания, где достигали рыночного размера. В стандартных условиях пресноводной коммерческой аквакультуры ГМ-лосось вырастал до средней массы тела не менее 100 г в течение 2700 градусо-дней ( $^{\circ}\text{C} \times \text{сутки}$ ) после первого кормления, значительно быстрее диплоидных атлантических лососей дикого типа. Доля ГМ-лососей, превышающих 100 г при 2700 градусо-днях (98.6%), значительно больше ( $p < 0.0001$ ), чем в контроле (4.9%). При этом ГМ-лосось весил значительно больше, чем контрольные особи (261.0 г против 72.6 г, соответственно;  $p < 0.0001$ ). Кроме того, ГМ-лосось, выращенный в резервуарах

для выращивания, достигал веса 5–6 кг примерно за два года (720–730 дней), в два раза быстрее, чем дикий лосось в аквакультуре. Оба объекта аквакультуры имели ряд физических барьеров для предотвращения побега ГМ-рыбы и утечки ГМ-икры. Трансгенные рыбы содержались только в наземных резервуарах. Все резервуары оборудованы решётками и сетками, предотвращающими прыжки рыб и захват их хищными птицами. Все сливы резервуаров, стояки, дренажные трубы и отстойники снабжены мелкими сетками, фильтрами и решётками препятствующими выходу икры, мальков и более крупных рыб во внешнюю среду. Кроме того, существует закрытая септическая система с хлором для уничтожения любой сбегавшей рыбы в зоне основного водостока. В дополнение к этим элементам защиты, естественный тепловой барьер в местных реках со смертельно высокой (для атлантического лосося) температурой воды ниже по течению от объекта эффективно предотвратит попадание любого сбегавшего трансгенного лосося в Тихий океан [Clifford, 2014; McGowan, Leggatt, 2020].

Сложный, многоступенчатый и пространственно разделённый биотехнологический процесс получения триплоидного (XXX, T--) AAS обусловлен как экономическими соображениями, так и соображениями генетической безопасности. Действительно 3n особи не могут оставлять жизнеспособное потомство. Это, во-первых, снижает риск генетического загрязнения природных популяций, как атлантического лосося, так и близкородственных видов (в случае побега трансгенных особей в окружающую среду), а во-вторых, делает невозможным незаконное «клонирование» ГМ-лосося. Трансгенное маточное стадо, как уже говорилось выше, содержится на о. Принца Эдуарда, что затрудняет попадание диплоидных самок гомозиготных по трансгенной конструкции (XX, TT) в континентальные проточные экосистемы, а также сильно ограничивает несанкционированную возможность получения этих самок.

### Биология трансгенных лососёвых

Массив данных по биологии трансгенных лососёвых распадается на две неравные груп-

пы. Первая, самая большая, состоит из статей, опубликованных в рецензируемых журналах и посвящённых изучению различных видов лососей, генетически модифицированных в лабораториях, а также обработанных гормоном роста. Вторая, существенно меньшая, состоит из релизов фирмы AquAdvantage и официальных документов регулирующих органов США и Канады, в которых рассматриваются особенности биологии производства только AquAdvantage Salmon. Следует заметить, что лабораторные трансгенные атлантические лососи и AquAdvantage лососи генетически разные животные, хотя и содержат одинаковую генетическую конструкцию. И дело не только в том, что эта конструкция может находиться в различных местах генома, а в том, что первые особи – могут быть и диплоидными, и триплоидными, а вторые – только триплоидными. В связи с этим и в свободно рецензируемых статьях, и в официальных документах признаётся, что результаты, полученные на лабораторных трансгенных рыбах полностью не применимы к ГМ-рыбам AquAdvantage Salmon, хотя ряд особенностей биологии трансгенного организма у них совпадает. Несмотря на то, что во многих случаях такие статьи являются единственными источниками, посвящёнными нарушению ряда поведенческих реакций, физиологии и морфологии ГМ-лосося, FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США), придаёт им меньший вес, чем опытам с AquAdvantage ГМ-лососями, проведёнными под её контролем.

Как известно, гормон роста стимулирует рост тканей, увеличивая скорость пролиферации и дифференцировки клеток [Isaksson et al., 1985]. У рыб хорошо задокументированы эффекты стимуляции роста этим веществом [Björnsson, 1997]. Повышенные уровни гормона роста у трансгенного кижуча *Oncorhynchus kisutch* Walbaum, 1792 (в 40 раз больше, чем в контроле) увеличивают его конкурентоспособность за счёт более сильной мотивации к кормлению. В лабораторных опытах трансгенные рыбы потребляли в 2.9 раза больше корма, чем особи дикого типа [Devlin et al., 1999]. Эти

результаты подтверждают предыдущие демонстрации быстрой скорости роста трансгенного лосося с гормоном роста [Devlin et al., 1994] и в то же время вызывают беспокойство тем, что сбегавшие из аквакультуры трансгенные лосося могут составить конкуренцию лососям из естественных популяций. Однако измерения скорости плавания показали, что особи трансгенной линии, использованные в этом исследовании, хуже плавают по сравнению с нетрансгенными [Farrell et al., 1997]. Данное обстоятельство может уменьшить, как возможность избегать хищников [Webb, 1978], так и нерестовую миграцию [Sandercocock, 1991]. Более того, было показано, что повышенный уровень гормона роста замедляет реакцию на хищников как у радужной форели *Parasalmo mykiss* (Walbaum, 1792) [Jönsson et al., 1996], так и у кумжи *Salmo trutta* L. [Johnsson et al., 1996], не говоря уже про ГМ-лосося [Abrahams, Sutterlin, 1999]. Данные обстоятельства могут повысить уровень смертности сбегавшей из аквакультуры ГМ-рыбы в дикой природе. Очевидно, что нарушения морфологии жабр [Stevens, Sutterlin, 1999] и кишечника [Stevens et al., 1999], миогенеза и мышечного метаболизма [Levesque et al., 2008], также снижают общую приспособленность ГМ-рыб в естественной среде.

Результаты работ, опубликованных в рецензируемых журналах, говорят о том, что потребление кислорода на ювенильных стадиях развития не отличалось между трансгенным и обычным атлантическим лососем [Moreau et al., 2014]. Напротив, половозрелые ГМ-лосося потребляли в течение дня в 1.7 раза больше кислорода, чем обычные [Abrahams, Sutterlin, 1999; Cook et al., 2000a; Cook et al., 2000b; Deitch et al., 2006]. Знание особенностей кислородного метаболизма трансгенных лососей с коммерческим признаком ускоренного роста важно и для производителей этого биотехнологического продукта. Неслучайно, что одна из немногих статей, посвящённых ГМ-лососям AquAdvantage опубликованных в рецензируемых журналах, была именно на эту тему. В ней было показано, что биотехнологические лосося имеют более высокий показатель критической концентрации кислорода в воде (то есть порог концентрации, при котором скорость

поглощения кислорода организмом начинает снижаться) по сравнению с обычными: 6 мг/л и 4 мг/л, соответственно. Данное обстоятельство также ограничивает возможность выживания трансгенной рыбы в естественных экосистемах, если она каким-то образом вырвется из мест выращивания [Stevens et al., 1998].

Пониженная приспособленность ГМ-лосося, с одной стороны, внушает оптимизм, так как у них в случае побега мало шансов выжить в природных экосистемах, а с другой стороны, вызывает тревогу, что попадание трансгена в природные популяции приведёт к фатальным последствиям, если события будут развиваться по сценарию «тroyанского гена».

Наиболее подробно сценарий «тroyанского гена» разобран в экспериментах, выполненных на модельном виде рыб – японской медаке *Oryzias latipes* (Temminck & Schlegel, 1846), генетически модифицированной геном гормона роста. ГМ-самцы этой линии, с одной стороны, в половозрелом возрасте весят на 83% больше своих природных собратьев, а с другой стороны, имеют пониженную выживаемость на ювенильных стадиях развития. Как известно, у многих видов животных больший размер тела самцов даёт им преимущества при спаривании [Andersson, Iwasa, 1996]. В лабораторных экспериментах ГМ-самцы медаки эффективно отгоняли самцов дикого типа от самок и участвовали в 75.6% всех спариваний. С целью предсказания судьбы природной популяции, состоящей из 60 000 особей, в которую попадет 60 трансгенных самцов, была построена математическая модель, включавшая два компонента приспособленности (пониженная выживаемость молоди и больший размер половозрелых ГМ-самцов). Модель показала, что трансген из-за преимуществ при спаривании будет распространяться, однако сама дикая популяция будет постепенно сокращаться (из-за недостатка жизнеспособности ювенильных форм) и в конечном итоге исчезнет. Модель предсказывала, что вымирание популяции должно произойти через 49.4 поколения, если ГМ-самцы обладают, по крайней мере, 4-кратным преимуществом в спаривании, а ежедневная выживаемость их потомства на 0.006% меньше таковой мальков из природных популяций [Howard et al., 2004].

Строго говоря, сценарий «троянского гена» к лососю AquaAdvantage неприменим, поскольку эти биотехнологические рыбы только растут быстрее, а в половозрелом состоянии имеют такие же размеры, как и дикие лососи. В связи с этим в научной литературе данная тема не поднималась.

### **Производство трансгенного лосося компании AquaBounty Technologies, inc и государственное регулирование использования биотехнологических рыб**

FDA при рассмотрении запроса на производство трансгенного лосося AAS изучало два вероятных сценария развития ситуации, в случае, если такое разрешение не будет дано. В первом случае, компания AquaBounty Technologies прекратит производство AAS, что представлялось маловероятным из-за того, что на разработку этой биотехнологии уже были потрачены сотни миллионов долларов США. Поэтому более реалистичным представлялся второй сценарий, согласно которому фирма продолжит выращивать AAS, в новых подходящих для разведения местах за пределами США (то есть за пределами юрисдикции FDA). В последнем случае оценка потенциального воздействия на окружающую среду этой биотехнологии становилась невозможной, поскольку условия и последствия не представлялись предсказуемыми.

В принципе, производство AAS возможно в большом количестве стран в разных регионах (Южной Америке, Северной Африке, Дальнем Востоке и Юго-Восточной Азии) при различной законодательной базе, условиях соблюдения безопасности применения ГМО и уровнях надзора со стороны государственных органов, обладающих полномочиями регулировать либо саму технологию генной инженерии, либо её продукты. В этих странах в случаях побегов из аквакультуры, AAS мог образовывать гибриды как с другими видами лососёвых, так и с атлантическим лососем из природных популяций, поэтому существовало слишком много переменных и неизвестных, что делало определение конкретных сценариев и рисков невозможным. Исходя из этого, FDA сделало вывод, что в такой ситуации «практически невозможно сделать какие-либо точные про-

гнозы в отношении потенциального воздействия на окружающую среду в США, кроме как указать, что в случае, если производство будет осуществляться в менее жёстких физических или биологических условиях сдерживания, чем те, которые указаны в New Animal Drug Application (NADA), неблагоприятные экологические последствия для США могут быть более вероятными, поскольку побег, размножение, укоренение и миграция AAS будут более вероятными. То же самое можно было бы ожидать, если бы производство осуществлялось в местах, где было бы меньше регулирующего надзора, чем при одобрении FDA». В результате рассмотрения представленных материалов FDA вынесло определение, что в соответствии с Федеральным Законом США об исчезающих видах, при производстве и выращивании в условиях, указанных в заявке, AAS не будет угрожать существованию популяций атлантического лосося, исчезающих (endangered) или находящихся под угрозой исчезновения (threatened). Два федеральных агентства, ответственные за администрирование Федерального Закона об исчезающих видах, Национальная служба морского рыболовства (NMFS) Национального управления океанических и атмосферных исследований Министерства торговли и Служба рыбного хозяйства и дикой природы США (FWS) Министерства внутренних дел не выразили несогласия с определением FDA [FDA, 2015].

4 августа 2017 г. компания AquaBounty Technologies объявила о продаже в Канаде первой коммерческой партии AAS в размере 4.5 тонны по рыночной цене 5.30 долларов США за фунт, или 11.70 долларов США за килограмм. Исполнительный директор компании Рон Стотиш, однако, не стал называть покупателя, но впоследствии стало известно, что они были использованы в приготовлении сашими [Waltz, 2017].

26 апреля 2018 г. FDA одобрило новую (дополнительную) заявку на выращивание AAS на предприятии в штате Индиана, представляющем собой несколько наземных резервуаров каждый объёмом 70 000 галлонов (264 979 литров). Производственные мощности рассчитаны на производство 450 американских тонн (408 метрических тонн) лосося в год,

или порядка 100 тысяч особей, но может быть расширено более чем в два раза [FDA, 2018]. Эта заявка, судя по всему, была внесена по экономическим соображениям, поскольку после положительного решения FDA предприятие AquaBounty в Панаме было выведено из эксплуатации. Месторасположение аквакультуры в Индиане было выбрано из соображений, что даже в крайне маловероятном случае побега, лосось AAS попадает в бассейн р. Миссисипи, впадающей в Мексиканский залив, и потому любые возможные контакты ГМ-рыб с дикими особями атлантического или тихоокеанского лосося исключены. 5 ноября 2019 г. FDA одобрило дополнительную заявку AquaBounty для производства икры AAS на втором канадском предприятии.

Несмотря на положительное решение FDA AquaBounty лосось идёт до потребителя очень долго. Это объясняется как сформировавшимся в значительной части общества общим предубеждением против генномодифицированных организмов, так и рядом конкретных фактов «утечек» трансгенов в популяции обычных сортов кукурузы, появления вдоль транспортных магистралей посевов гербицидустойчивого рапса и т. д. Проблема «утечек» трансгенов стала особенно резонансной для ГМ-лосося после первого случая обнаружения генномодифицированной флуорисцирующей аквариумной рыбы данио-рерио *Danio rerio* HAMILTON, 1822 (Zebra danio, или Glowfish) в окрестностях города Тампа-Бэй (штат Флорида, США) в ходе масштабного исследования, проводившегося с сентября 2013 г. по май 2014 г. [Tuckett et al., 2017]. Второй и третий случаи обнаружения этих ГМ-рыб в естественных водоёмах были зарегистрированы уже в Бразилии. В начале 2020 г. особь красной линии была обнаружена в небольшом пруду в муниципалитете Сан-Лоренсу-да-Мата, штат Пернамбуку, а три экземпляра красной линии были собраны в перекрытом ручье в муниципалитете Маге, штат Рио-де-Жанейро, на северо-востоке и юго-востоке территории Бразилии, соответственно [Alexandre, 2020; Pescador, 2020; Magalhães et al., 2022]. Эти три события стали первыми случаями обнаружения в природе генномодифицированных животных.

В 2016 г. Центр по безопасности пищевых продуктов (CFS) и НКО Earthjustice, представляющие интересы ряда экологических, потребительских, коммерческих и любительских рыболовных организаций, а также индейскую народность куинолт, подал иск в суд на FDA за одобрение производства AquaBounty лосося. 5 ноября 2020 г. окружной суд США по Северному округу Калифорнии постановил, что FDA нарушило основные законы об охране окружающей среды при одобрении лосося «AquAdvantage». Судья согласился с доводами защитников природы, которые опасались, что ГМ-лосось может нанести ущерб популяциям дикого лосося. По мнению суда, FDA проигнорировало серьёзные экологические последствия одобрения генетически модифицированного лосося и все планы по выращиванию и коммерциализации лосося в США и во всём мире, нарушив Закон о национальной экологической политике. Суд также постановил, что решение FDA о том, что генетически модифицированный лосось не может оказать никакого воздействия на находящиеся под угрозой исчезновения диких атлантических лососей, было сделано в нарушение Федерального Закона США об исчезающих видах. Суд также отклонил аргумент FDA о том, что у него не было полномочий для рассмотрения неблагоприятного воздействия на окружающую среду животных, в том числе генетически модифицированного лосося, и определил, что FDA должно тщательно проанализировать экологические последствия побега генетически модифицированного лосося в дикую природу и вообще учитывать экологические риски в своих решениях [Judge orders FDA..., 2020]. Тем не менее, окружной судья Винс Чабрия пришёл к выводу, что агентство минимизировало риск, потребовав, чтобы компания AquaBounty выращивала ГМ-лосося только в наземных резервуарах. Суд не запретил текущее промышленное производство лосося, начавшееся летом 2021 г., но наложил вето на дальнейшее расширение производства AquaBounty до тех пор, пока FDA не представит новые материалы по экологической безопасности ГМ-лосося [FDA must..., 2020].

В мае 2021 г. 5 тонн ГМ-лосося, выращенного на предприятии в Индиане, поступило

в ресторанные сети Среднего Запада и Восточного побережья США. Об этом объявил дистрибьютор – компания Samuels and Son Seafood, из Филадельфии. Это заявление было сделано в добровольном порядке, так как закон о маркировке Министерства сельского хозяйства США предписывает компаниям раскрывать информацию о генетически модифицированных ингредиентах в продуктах питания с помощью QR-кода, текста на упаковке или специального символа. Обязательное соблюдение этого правила не распространяется на предприятия общественного питания. Первая продажа ГМ-лосося в США не прошла незамеченной. Международная компания по производству продуктов питания Aramark в январе 2021 г. объявила о своём намерении не продавать такого лосося, сославшись на экологические проблемы и потенциальное воздействие на коренные общины, которые добывают дикого лосося. Данное заявление последовало за аналогичными заявлениями других крупных компаний общественного питания — Compass Group и Sodexo, а также многих крупных розничных продавцов продуктов питания в США, компаний, производящих морепродукты, и ресторанов. Costco, Kroger, Walmart и Whole Foods утверждают, что они не продают генетически модифицированного или клонированного лосося и должны были бы маркировать их как таковые. Бойкот лосося AquaBounty в основном исходит от активистов кампании Block Corporate Salmon, целью которой является защита дикого лосося и сохранение прав коренных народов на экологически ответственное рыболовство. [Smith, 2021].

Очевидно, что усилия фирмы AquaBounty продвинуть на рынок своего трансгенного лосося будут и дальше продолжаться, так как в этот проект с почти тридцатилетней историей уже вложены сотни миллионов долларов США, и фирме необходимо вернуть хотя бы часть потраченных денег. Тем временем наука не стоит на месте. Новые генетические технологии стирают различие между генной инженерией и традиционной селекцией животных и растений. В последние годы это размытие усилилось настолько, что привело к тому, что в ряде стран идёт процесс переосмысления принципов регулирования биотехнологиче-

ских организмов. Примечательно, что новое правило Министерства сельского хозяйства США по маркировке ГМ-продуктов даже не даёт определения традиционной селекции, отчасти потому, что «попытка сделать это может вызвать путаницу в свете быстрого темпа инноваций» [National Bioengineered Food..., 2018]. Недавно принятые и предлагаемые регуляторные акты сильно различаются в разных странах, особенно в отношении генетических изменений на основе генетического редактирования и, прежде всего, метода CRISPR.

Генетическое редактирование позволяет достигать таких же результатов, что и методы традиционной генетической инженерии, но значительно быстрее и дешевле. Так на атлантическом лососе разрабатывается метод получения стерильных особей с помощью CRISPR индуцированного нокаута *deadend (dnd)* гена. Выращивание в аквакультуре только стерильных особей позволяет более эффективно использовать корм, так как меньше энергии тратится на формирование половых органов и продуктов [Güralp et al., 2020].

В Китае, в Хуачжунском сельскохозяйственном университете ведутся работы по поиску генов, ответственных за формирование филейных костей тупорылого леща (*Megalobrama amblycephala* Yih, 1955). Предполагается с помощью CRISPR индуцированного нокаута этих генов получить линии этих популярных в Китае аквакультурных объектов, не содержащих множество мелких костей, которые так раздражают и поваров, и потребителей [Nunes et al., 2020; Chen et al., 2021].

Многолетние исследования японской биотехнологической фирмы Regional Fish Co., Ltd совместно с Университетом Киото и Университетом Кинки, поддержанные Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения и Министерством сельского, лесного и рыбного хозяйства Японии, по CRISPR/Cas9 геномному редактированию красного морского леща *Pagrus major* успешно завершились осенью 2021 г. Их результатом стала поступившая в продажу рыба под торговой маркой «Madai» с увеличенной на 50% мышечной массой и повышенной на 14% эффективностью использования корма. Этот впечатляющий результат был достигнут нокаутом гена *pm-mstn*, коди-

рующего белок миостатин, который подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани [Kishimoto et al., 2018].

### Заключение

С момента первого появления генетически модифицированных растений на полях большие опасения вызывал инвазионный потенциал биотехнологических организмов. Пропоненты ГМО минимизировали этот риск, ссылаясь на то, что культурные растения, как правило, плохо приспособлены к окружающей среде, требуют для произрастания известных условий, которые им создаёт человек, а потому не выдерживают конкуренции с дикими сородичами. Однако два признака (инсектицидность и гербицидоустойчивость), наиболее широко используемых в ГМ-растениях последние четверть века оказались адаптивно ценными, и генно-инженерные конструкции, отвечающие за эти признаки, практически неизменно поддерживаются естественным отбором и распространяются. Это происходит как в результате ветрового опыления ГМ-пыльцой традиционных сортов кукурузы, так и в результате гибридизации ГМ-рапса с дикими сородичами, в том числе, сорными. Популяции глифосат-устойчивого ГМ-рапса нередко возникают вдоль автомобильных и железнодорожных магистралей, а также в морских портах в результате нарушения целостности упаковок, в которых перевозят семена этих растений, служащих сырьём для производства масла. Поля глифосат-устойчивой полевицы побегообразующей *Agrostis stolonifera* L. далеко зашли за границы гольф-клубов и гибридизировались с инвазионным сорняком многобородником монпельинским *Polypogon monspeliensis* L. [Zapiola, Mallory-Smith, 2017; Rostoks et al., 2019; Dively et al., 2020].

С биотехнологией «выпуска самцов, несущих доминантную леталь», применяющейся на практике в борьбе с инвазионным комаром *Aedes aegypti*, переносчиком вирусов Зика и жёлтой лихорадки, ситуация представляется обратной. Генно-инженерная летальная конструкция, попадая в природную популяцию, сразу же подвергается действию элиминирующего отбора и в течение нескольких поколений из неё вычищается. Естественный

отбор действует на самок, поддерживая гены, носительницы которых отличают природных самцов от ГМ-самцов, несущих указанную выше конструкцию, что существенно снижает эффективность данного метода борьбы с комарами [Викторов, 2021]. Очевидно, что подобный отбор будет действовать как правило и в случае побега в природу биотехнологических объектов аквакультуры, поскольку их жизнеспособность, как мы видели, заметно ниже таковой «дикого» типа. Тем не менее, строгие меры по предотвращению попадания биотехнологических рыб в окружающую среду не должны ослабляться. Неоднократное обнаружение особей флуорисцирующих ГМ-линий *D. rerio*, несмотря на их демаскирующее свечение, может говорить как об известной непредсказуемости проявления генно-инженерных конструкций в природе, так и о действии «генов попутчиков трансгенов».

### Финансирование работы

Исследования проведены в рамках государственного задания по теме «Проблемы экологической безопасности №22202150053-2».

### Конфликт интересов

Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

### Соблюдение этических стандартов

Статья не содержит никаких исследований с участием животных в экспериментах, выполненных автором.

### Литература

- Викторов А.Г. Генетические методы борьбы с вредными насекомыми. История и современное состояние // Российский журнал биологических инвазий. 2021. Т. 14. № 1. С. 51–63.
- Махров А.А., Карабанов Д.П., Кодухова Ю.В. Генетические методы борьбы с чужеродными видами // Российский журнал биологических инвазий. 2014. № 2. С. 110–125.
- Abrahams M.V. and Sutterlin A. The foraging and antipredator behaviour of growth-enhanced transgenic Atlantic salmon // *Animal Behaviour*. 1999. Vol. 58. P. 933–942.
- Alexandre E.C.B. Capturamos peixes ornamentais incriveis – pegamos uma cobra – peixes no vidro. 2020 // ([https://www.youtube.com/watch?v=G7\\_Qxe1Wzwo](https://www.youtube.com/watch?v=G7_Qxe1Wzwo)). Проверено 15.10.2022 г.



- Andersson M. & Iwasa Y. Sexual selection // Trends in ecology & evolution. 1996. Vol. 11. 53–58.
- Björnsson B.Th. The biology of salmon growth hormone: from daylight to dominance // Fish Physiology and Biochemistry. 1997. Vol. 17. P. 9–24.
- Chen Y., Wan S., Li Q., Dong X., Diao J., Liao Q., Wang G.-Y., Gao Z.-X. Genome-Wide Integrated Analysis Revealed Functions of lncRNA–miRNA–mRNA Interaction in Growth of Intermuscular Bones in *Megalobrama amblycephala* // Front. Cell Dev. Biol. 2021. Vol. 8. doi:10.3389/fcell.2020.603815.
- Clifford: AquaAdvantage® Salmon – a pioneering application of biotechnology in aquaculture // BMC Proceedings. 2014. Vol. 8. No. 4: O31. doi:10.1186/1753-6561-8-S4-O31
- Cook J.T., McNiven M.A., Richardson G.F., Sutterlin A.M. Growth rate, body composition and feed digestibility/conversion of growth-enhanced transgenic Atlantic salmon (*Salmo salar*) // Aquaculture. 2000a. Vol. 188. P. 15–32.
- Cook J.T., McNiven M.A., and Sutterlin A.M. Metabolic rate of pre-smolt growth-enhanced transgenic Atlantic salmon (*Salmo salar*) // Aquaculture. 2000b. Vol. 188. 33–45.
- Deitch E.J., Fletcher G.L., Petersen L.H., Costa I., Shears M.A., Driedzic W.R., and Gamperl A.K. Cardiorespiratory modifications, and limitations, in post-smolt growth hormone transgenic Atlantic salmon *Salmo salar* // Journal of Experimental Biology. 2006. Vol. 209. 1310.
- Devlin R.H., Johnsson J.I., Smailus D.E., Biagi C.A., Jönsson E., Björnsson B.Th. Increased ability to compete for food by growth hormone-transgenic coho salmon *Oncorhynchus kisutch* (Walbaum) // Aquaculture Research. 1999. Vol. 30. P. 479–482.
- Devlin R.H., Yesaki T.Y., Biagi C.A. Donaldson E.M. Extraordinary salmon growth // Nature. 1994. Vol. 371. P. 209–210.
- Dively G.P., Huang F., Oyediran I., Burd T., Morsello S. Evaluation of gene flow in structured and seed blend refuge systems of non-Bt and Bt corn // Journal of Pest Science. 2020. Vol. 93. P. 439–447. <https://doi.org/10.1007/s10340-019-01126-4>
- FAO. 2020. The State of World Fisheries and Aquaculture 2020. Sustainability in action. Rome. doi: 10.4060/ca9229en
- Farrell A.P., Bennett W. & Devlin R.H. Growth enhanced transgenic salmon can be inferior swimmers // Canadian Journal of Zoology. 1997. Vol. 75. P. 335–337.
- FDA. Finding of No Significant Impact (FONSI) for Proposed Action to Approve New Animal Drug Application related to AquaAdvantage Salmon // FDA November 12, 2015 // (<https://www.fda.gov/media/93823/download>). Проверено 15.10.2022 г.
- FDA Approves Application for AquaBounty Salmon Facility in Indiana. 2018 // (<https://wayback.archive-it.org/7993/20201222195002/https://www.fda.gov/animal-veterinary/cvm-updates/fda-approves-application-aquabounty-salmon-facility-indiana>). Проверено 15.10.2022 г.
- FDA must reassess GM salmon // Science. 2020. Vol. 370. No. 6518. P. 747.
- Güralp H., Skaftnesmo K.O., Kjærner-Semb E., Straume A.H., Kleppe L., Schulz R.W, Edvardsen R.B. & Wargelius A. Rescue of germ cells in dnd crispant embryos opens the possibility to produce inherited sterility in Atlantic salmon // Sci Rep. 2020. Vol. 10. 18042. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74876-2>.
- Howard R.D., DeWoody J.A. & Muir W.M. Transgenic male mating advantage provides opportunity for Trojan gene effect in a fish // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004. Vol. 101. P. 2934–2938.
- Isaksson O.G.P., Edén S. & Jansson J.O. Mode of action of pituitary growth hormone on target cells // Annual Review of Physiology. 1985. Vol. 47. P. 483–499.
- Jönsson E., Johnsson J.I. & Björnsson B.Th. Growth hormone increases predation exposure of rainbow trout // Proceedings of the Royal Society of London B. 1996. Vol. 263. P. 647–651.
- Johnsson J.I., Petersson E., Jönsson E., Björnsson B.Th. & Järvi T. Domestication and growth hormone alter anti-predator behaviour and growth patterns in juvenile brown trout, *Salmo trutta* // Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences. 1996. Vol. 53. P. 1546–1554.
- Judge orders FDA to analyze risks of escape by genetically engineered salmon // Food Safety News. 2020 // (<https://www.foodsafetynews.com/2020/11/judge-orders-fda-to-analyze-risks-of-escape-by-genetically-engineered-salmon/>). Проверено 15.10.2022 г.
- Kishimoto K., Washio Y., Yoshiura Y., Toyoda A., Ueno T., Fukuyama H., Kato K., Kinoshita M. Production of a breed of red sea bream *Pagrus major* with an increase of skeletal muscle mass and reduced body length by genome editing with CRISPR/Cas9 // Aquaculture 2018. Vol. 495. P. 415–427. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.05.055>
- Levesque H.M., Shears M.A., Fletcher G.L., and Moon T.W. Myogenesis and muscle metabolism in juvenile Atlantic salmon (*Salmo salar*) made transgenic for growth hormone // Journal of Experimental Biology. 2008. Vol. 211. P. 128–137. doi: 10.1242/jeb.006890.
- Magalhães A.L.B., Brito M.F.G., Silva L.G.M. The fluorescent introduction has begun in the southern hemisphere: presence and life-history strategies of the transgenic zebrafish *Danio rerio* (Cypriniformes: Danionidae) in Brazil // Studies on Neotropical Fauna and Environment. 2022. DOI: 10.1080/01650521.2021.2024054.
- McGowan C. and Leggatt R. Environmental Risk Assessment for the Manufacture and Grow-out of EO-1α Salmon, Including the Sterile AquaAdvantage® Salmon, at a Land-Based and Contained Facility near Rollo Bay, PEI. DFO // Can. Sci. Advis. Sec. Res. 2020. Doc. 2020/076. x + 77 p.
- Moreau D.T.R., Gamperl A.K., Fletcher G.L., Fleming I.A. Delayed Phenotypic Expression of Growth Hormone Transgenesis during Early Ontogeny in Atlantic Salmon (*Salmo salar*)? // PLoS ONE. 2014. Vol. 9. No. 4: e95853. doi: 10.1371/journal.pone.0095853.

- National Bioengineered Food Disclosure Standard // US-DA-NMS, Fed. Regist. 83, 65814 (2018) // (<https://www.govinfo.gov/app/details/FR-2018-12-21/2018-27283>). Проверено 15.10.2022 г.
- Nunes J.R.S., Pertille F., Andrade S.C.S., Perazza C.A., Villela P.M.S., Almeida-Val V.M.F., Gao Z.-X., Coutinho L.L. and Hilsdorf A.W.S. Genome-wide association study reveals genes associated with the absence of intermuscular bones in tambaqui (*Colossoma macropomum*) // Anim. Genet. 2020. Vol. 51. 899–909.
- Pescador J. Peixes ornamentais de aquário pegos na natureza. 2020 // (<https://www.youtube.com/watch?v=A9an6MHjSDI>). Проверено 15.10.2022 г.
- Rostoks N., Grantiņa-Ieviņa L., Ieviņa B., Evelone V., Valciņa O., Aleksejeva I. Genetically modified seeds and plant propagating material in Europe: potential routes of entrance and current status // Heliyon. 2019. 5: e01242. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01242.
- Sandercock F.K. Life history of coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) // Pacific Salmon Life Histories. / Ed. by C. Groot & L. Margolis. Vancouver: UBC Press. 1991. pp. 395±445.
- Smith C. Genetically modified salmon head to US dinner plates // AP NEWS <https://apnews.com/article/whole-foods-market-inc-lifestyle-health-coronavirus-pandemic-technology-a4ef4f-24801f62ac65918e4560d7eb8a>. May 27, 2021.
- Stevens E.D. and Sutterlin A. Gill morphometry in growth hormone transgenic Atlantic salmon // Environmental Biology of Fishes. 1999. Vol. 54. P. 405–411.
- Stevens E.D., Sutterlin A., and Cook T. Respiratory metabolism and swimming performance in growth hormone transgenic Atlantic salmon // Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences. 1998. Vol. 55. 2028–2035.
- Stevens E.D., Wagner G.N., and Sutterlin A. Gut morphology in growth hormone transgenic Atlantic salmon Journal of Fish Biology. 1999. Vol. 55. P. 517–526.
- Tuckett Q.M., Ritch J.L., Lawson K.M., Hill J.E. Landscape-scale survey of non-native fishes near ornamental aquaculture facilities in Florida, USA // Biol. Invasions. 2017. Vol. 19. No. 1. P. 223–237.
- Van Eenennaam A.L., Silva F.D., Trott J.F., Zilberman D. Genetic engineering of livestock: the opportunity cost of regulatory delay // Annual Review of Animal Biosciences. 2021. Vol. 9. P. 453–478. doi: 10.1146/annurev-animal-061220-023052.
- Waltz E. First transgenic salmon sold // Nature. 2017. Vol. 548. No. 148. doi: 10.1038/nature.2017.22116
- Webb P.W. Fast-start performance and body form in seven species of teleost fish // Journal of Experimental Biology. 1978. Vol. 74, P. 211–216.
- Zapiola M.L., Mallory-Smith C.A. Pollen-mediated gene flow from transgenic perennial creeping bentgrass and hybridization at the landscape level // PLoS ONE 2017. Vol. 12. No. 3. e0173308. doi: 10.1371/journal.pone.0173308

# INVASIVE POTENTIAL AND REGULATION EXPERIENCE OF USING TRANSGENIC ORGANISMS IN AQUACULTURE BY WAY OF EXAMPLE OF ATLANTIC SALMON

© 2023 Viktorov A.G.

A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution of the RAS, 119071, Russia  
e-mail: [aleviktorov@ya.ru](mailto:aleviktorov@ya.ru)

The article considers a 30-year history of the creation, state regulation and production of AquAdvantage transgenic salmon genetically modified (GM) with the growth hormone gene. The arguments of opponents and proponents of the concept of ecological safety of the use of transgenic fish in aquaculture are critically analyzed. It has been generalized that the adaptability of transgenic fish is lower than that of its wild relatives. On this basis, it is assumed that in the event of an accidental ingestion of GM fish from aquaculture to natural populations, transgenes are under the negative influence of natural selection. Strict security measures for the maintenance of GM fish, however, should not be weakened, since there are still unexplained cases of the survival of fluorescent transgenic aquarium fish in freshwater ecosystems.

**Keywords:** genetically modified organisms, aquaculture, invasions, *Salmo salar*, *Danio rerio*.