



UDK: 579.66

Abdulloh ABDURAHMONOV,
O'zRFA Mikrobiologiya instituti tayanch doktoranti
E-mail: abdullokh.abdurakhmon@gmail.com
Qahramon DAVRANOV,
O'zRFA Mikrobiologiya instituti direktori, akademik, b.f.d

O'zMU dotsenti, PhD S.Abdusamatov taqrizi asosida

L-METIONINNI MIKROBIOLOGIK SINTEZI: METABOLIK MUHANDISLIK DAN SANOATGACHA BO'LGAN YUTUQLAR VA MUAMMOLAR

Annotatsiya

Ushbu maqolada L-metioninning mikrobiologik sintezi, uning biosintetik yo'llari, regulyatsiya mexanizmlari va ishlab chiqarishdagi muammolar hamda ularni bartaraf etish bo'yicha zamonaviy muhandislik yondashuvlari muhokama qilinadi. Ayniqsa, *Corynebacterium glutamicum* va *Escherichia coli* kabi model mikroorganizmlarda metionin ishlab chiqarishni kuchaytirishga qaratilgan genetik modifikatsiyalar, analoglarga chidamli mutantlar va tizimli metabolik muhandislik strategiyalarining roli yoritilgan. Homoserin oqimini tartibga solish, toksik metabolitlar oqibatlarini kamaytirish hamda metionin transport tizimlarini faollashtirish orqali fermentatsiya samaradorligini oshirish imkoniyatlari tahlil qilinadi.

Kalit so'zlar: L-metionin, *Corynebacterium glutamicum*, gomoserin, *E.coli*.

MICROBIAL BIOSYNTHESIS OF L-METHIONINE: ACHIEVEMENTS AND CHALLENGES FROM METABOLIC ENGINEERING TO INDUSTRIAL SCALE

Annotation

This article discusses the microbial synthesis of L-methionine, including its biosynthetic pathways, regulatory mechanisms, production challenges, and modern engineering solutions to overcome these barriers. Particular emphasis is placed on genetic modifications in model organisms such as *Corynebacterium glutamicum* and *Escherichia coli*, resistance to methionine analogs, and the implementation of systems metabolic engineering. Strategies for improving fermentation efficiency through the regulation of homoserine flow, detoxification of intermediate metabolites, and optimization of methionine transport systems are also examined.

Key words: L-metionin, *Corynebacterium glutamicum*, gomoserin, *E.coli*.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ L-МЕТИОНИНА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ОТ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ИНЖЕНЕРИИ ДО ПРОМЫШЛЕННОГО УРОВНЯ

Аннотация

В данной статье рассматриваются микробиологический синтез L-метионина, его биосинтетические пути, механизмы регуляции, производственные проблемы и современные инженерные подходы к их решению. Особое внимание уделено генетическим модификациям модельных микроорганизмов, таких как *Corynebacterium glutamicum* и *Escherichia coli*, устойчивости к аналогам метионина и применению системной метаболической инженерии. Также анализируются пути повышения эффективности ферментации за счёт регулирования потока гомосерина, снижения токсичности промежуточных метаболитов и оптимизации транспортных систем метионина.

Ключевые слова: L-метионин, *Corynebacterium glutamicum*, гомосерин, *E.coli*.

Kirish. L-metionin, sutemizuvchilar uchun muhim aminokislota, biotexnologiya sohasidagi eng muhim birikmalardan biri bo'lib, oziq-ovqat, ozuqa, kosmetika va farmatsevtikada keng qo'llaniladi.(12) Proteinlarning qurilish bloki bo'lishidan tashqari, L-metionin organizmda metabolik jarayonlarni, immunitetni va ichak funksiyasini tartibga solish, shuningdek, oksidlovchi stressga qarshi turish uchun endogen antioksidant ferment faollashuvi, lipid metabolizmi va glutation sinteziga aralashishi aniqlangan (20). L-metionin L-treonin, L-lizin va L-izoleysin bilan birga L-aspartat oilasining aminokislotalaridan biri bo'lib, L-aspartatni biosintezda kashshof sifatida ishlatadi (13).

2. L-metioninning mikrobiologik sintez yo'li va regulyatsiyasi

Aminokislotalarni sanoat fermentatsiyasi uchun keng miqyosda foydalaniladigan barcha mikrob turlari orasida *Escherichia coli* va *Corynebacterium glutamicum* klassik mutagenез va metabolik muhandislik yo'li bilan ularning aniq genetik foni hamda oddiy gen manipulyatsiyasi tufayli muayyan fermentative yo'l orqali ulkan natijalarga erishildi (23; 4). L-metioninning mikrobiologik sintez qilinishi bo'yicha keng qamrovli tadqiqotlar ushbu ikki turli asosiy (host) organism sifatida olib bordi. *E. coli* va *C. glutamicum* L-metionin sintezi uchun umumiy substrat L-aspartatga ega. Biroq, L-metionin biosintezining oraliq moddalari va tartibga solish mexanizmlari turli mikroblar orasida bir nechta farqlarga ega (8). Birinchidan, glyukoza mikrobial metabolizmga kiradi va glikoliz hamda PP yo'li orqali 3-fos-fogliseratga aylanadi. Metabolik oqimning bir qismi keyinchalik glikoliz va TCA sikli orqali L-aspartatni sintez qilish uchun yo'naltiriladi, keyinchalik L-gomoserin hosil qilish uchun L-aspartat metabolik yo'lga kiradi, shundan so'ng L-gomoserin homoserin O-suksiniltransferaza (HSTA bilan ko'p) yoki aksiniltransferaza (HSTA) bilan suksinil-KoA bilan atsillanadi . homoserin O-asetiltransferaza (HAT, *C. glutamicum* da metX tomonidan kodlangan) tomonidan mos ravishda OSH yoki OAH hosil qilish uchun, bu Lmetionin biosintezidagi birinchi o'ziga xos reaksiya (2). Fermetatsiyaning

boshqa qismi L-serin sinteziga yo'naltirilganda, oltingugurtni assimilyatsiya qilish yo'liga kiradi. L-aspartatni L-gomoserina aylantirish uchun asparto-kinaz (AK), aspartat-semialdegiddegidrogenaza (ASD) va gomo-serin degidrogenaza (HD) uch xil reaksiyani katalizlash uchun talab qilinadi (28). Oltingugurtni assimilyatsiya qilish uchun *C. glutamicum*, transsulfuratsiya va sulfidrilanishda ikkita alohida yo'l mavjud. Transsulfuratsiyada, xususan, L-serin sulfatdan qaytarilgan vodorod sulfidi (H_2S) bilan o'zaro ta'sir qilish orqali L-sisteinga aylanadigan O-atsetilseringa aylanadi va keyin sistationin-g-sintaza (metB bilan kodlangan) ishtirokida asil guruhi L-A-si bilan almashtiriladi. sistationin b-liaza katalizatsiyasi orqali keyinchalik homosisteinga aylanadi (aecD bilan kodlangan); yoki L-glitsinga, C1 birligi ta'minoti moduliga kiradi. Sulfidrilatsiyada OAH va H_2S to'g'ridan to'g'ri OAH sulfidrilaza funksiyasi bilan (metY tomonidan kodlangan) homosistein ishlab chiqarishi mumkin(7).

3. L-metionin ishlab chiqarishda muammolar va tizimli metabolizmning muhandislik yechimlari

Sanoat miqyosida L-metionin fermentatsiyasiga erishish uchun samarali mikrobiologik hujayra kolleksiyasini yaratishga ko'p urinishlar qilingan bo'lsa-da, hali hech qanday ajoyib yutuqqa erishilmagan. Odatda, mikroorganizmlarda chiziqli yo'llarga ega bo'lgan kerakli mahsulotlar yuqori titrlarga erishish ehtimoli ko'proq. Biroq, L-metioninning biosintezi ko'p tarmoqli va ko'p darajali tartibga solinadigan yo'l bo'lib, unda metabolik oqim bir qator genlarni o'z ichiga olgan murakkab tuzilishda bir nechta to'siqlar bilan boshqariladi (12), shuning uchun ortiqcha to'planishni qiyinlashtiradi (6). Ushbu tizimli yondashuvning paydo bo'lishi sanoat jihatdan yuqori samarali shtammlarning evolyutsiyasini sezilarli darajada osonlashtirdi (27; 25). Uning jadal rivojlanishi L-metioninni mikrobial ishlab chiqarishda ushbu qiyinchiliklarni engish uchun echimlarni taqdim etishi mumkin. *E. coli* va *C. glutamicum* yordamida ishlab chiqarilgan L-metionin ishlab chiqarish bo'yicha asosiy yutuqlarga erishish ko'zda tutiladi.

4. L-metionin oraliq substratlarining mikrobiologik sintezi

L-metioninni mikrobiologik yo'l bilan sintez qilish bo'yicha tadqiqotlar katta qiyinchiliklarga duch kelganligi sababli, tadqiqotchilar e'tiborini uning boshqa substratlari, L-gomoserin, OSH va OAH fermentatsiyasiga qaratib boshladilar, bu fermentlar tomonidan in vitroda L-metionin ishlab chiqarish uchun katalizlanishi mumkin bo'lgan yuqori konversiya tezligiga erishilgani qayd qilingan (12). Bundan tashqari, ushbu birikmalar L-metionindan tashqari turli xil tijorat qimmatli kimyoviy moddalarni sintez qilish uchun istiqbolli platformalar bo'lib xizmat qilib kelmoqda (11; 21; 22). Li va boshqalar. bosqichma-bosqich metabolik muhandislik yondashuvlarini moslashtirish orqali *C. glutamicum* da 8,8 g / L L-gomoserin titrini oldi (22). Shundan so'ng, *C. glutamicum* da muhim genlarning promouterlarini almashtirish orqali 22,1 g / L L-gomoserin chiqishi xabar qilindi (21). Yaqinda rekombinant *C. glutamicum* genetik jihatdan 0,25 g / g glyukoza hosildorligi bilan 63,5 g / L L-gomoserinni to'plashi mumkin bo'lgan ikki kanalli glikoliz bilan kofaktor ta'minotini muvozanatlash orqali yaratilgan (19). *C. glutamicum* ni host turi sifatida ishlatish bilan solishtirganda, ko'proq tadqiqotlar L-gomoserin ishlab chiqarishni *E. coli* ni host turi sifatida muvaffaqiyatli namoyish etdi (5; 18; 25; 26; 11 14). Shu bilan birga, bakterial bo'linish paytida plazmidning beqarorligi va metabolik yuk natijasida o'sishning kechikishi kengaytirilgan bioproseslar ostida takrorlanishga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin (16). Bundan tashqari, qimmatbaho antibiotiklar va induktorlar sanoat sharoitida istalmagan (14; 5; 15). Yuqorida ta'kidlab o'tilganidek, OSH va OAH mos ravishda *E. coli* va *C. glutamicum* dagi L-gomoserin hosilalari bo'lib, bu konversiyaning qayta ta'sirida ishtirok etish uchun faqat bitta ferment, HST yoki HAT talab qilinadi. Ilgari, L-treonin ishlab chiqaradigan shtamm L-metionin va L-treonining metabolik oqimlarni blokirovka qilish, shuningdek mutatsiyaga uchragan metA va thrA genlarini haddan tashqari ifodalash orqali OSH giperproduktoriga aylantirildi. 0,655 g / g saxarozaga hosildorligi bilan 100 g / L OSH ga erishdi (11). HAT tabiiy ravishda *C. glutamicum* da ishlab chiqarilgan bo'lsa-da, past faollik OAHni samarali ishlab chiqarishni qiyinlashtiradi (12). Bundan tashqari, OAH ning mikrobial ishlab chiqarilishi haqidagi deyarli barcha hisobotlarda L. meyeridan olingan MetX qabul qilingan (20;21). Protein va metabolik muhandislik yondashuvlarini birlashtirgan holda, L. meyeridan MetX ni uch karra F147L-M182I-M240A mutant bilan ifodalagan *E. coli* 0,45 g/g glyukoza hosildorligi bilan 62,7 g/L OAH ni muvaffaqiyatli hosil qildi (12).

5. Metionin analoglariga chidamli *C. glutamicum* mutantlarida L-metionin ishlab chiqarilishi

Corynebacterium glutamicum ning treonin auxotrofigidan olingan va turli xil metionin analoglariga chidamli bo'lgan mutantlar L-metionin ishlab chiqarishda yuqori samaradorlik ko'rsatdi. Ular bosqichma-bosqich metionin yoki sistein analoglariga chidamlilik belgilarini olish orqali L-metionin sintezini oshira oldilar. Ayniqsa, ESLMR-724 nomli mutant 10% glyukoza saqlovchi muhitda 2 mg/ml L-metionin ishlab chiqardi. Bu mutantda metionin biosintezida ishtirok etuvchi fermentlar darajasi ham izchil oshdi, ularning repressivligi esa analoglar qo'shilishi hisobiga kamaydi. Boshqa tomondan, ESLFR-736 mutantida fermentlar darajasi oshgan bo'lsa-da, ba'zi fermentlarning, ayniqsa sistationin γ -sintaza va β -sistationaza ning repressivligi kuchaygan. Shuningdek, S-adenozilmetionin ushbu fermentlar faoliyatini qayta tormozlashi aniqlangan. Shuningdek, vitamin B₁₂ (sianokobalamin) qo'shilishi bilan metionin ishlab chiqarish sezilarli darajada oshgani kuzatildi. Bu *C. glutamicum* bakteriyasida metionin biosintezining oxirgi bosqichi B₁₂ ga bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi (13).

6. Metionin biosintezida gomoserin oqimi va genetik modifikatsiyaning ahamiyati

So'nggi yillardagi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, *Corynebacterium glutamicum* ning metabolik yo'llarini genetik jihatdan qayta yo'naltirish orqali metionin biosintezini samarali boshqarish mumkin. Xususan, homoserin biosintezi va ajralishi bu jarayonda markaziy rol o'ynaydi. Lizin ishlab chiqaruvchi *C. glutamicum* MH20-22B shtammiga homFBR-thrB operoni ni kiritish orqali homoserin darajasi oshiriladi, bu esa treonin va metionin ishlab chiqarishga zamin yaratadi. Biroq, homoserinning yuqori darajasi homosistein darajasining ortishiga olib kelib, o'z navbatida hujayra o'sishini sekinlashtiruvchi toksik ta'sir ko'rsatadi. Bu esa metionin biosintezi yo'llarining nozik muvozanatga asoslanganligini va hujayraviiy metabolizmda homosistein toksikligini bartaraf etish muhimligini ko'rsatadi. Bu holat metionin transport tizimlarining (MetD, MetP) hujayra energetik holatiga mos ravishda faollashishini bildiradi. Valin va metioninning birgalikda ajralishi esa BrnFE eksport tizimi orqali umumiy metabolik chiqindilarning regulyatsiyasini ko'rsatadi. Amaldagi yondashuvlar, jumladan mcbR genining o'chirilishi yoki analoglarga chidamli mutatsiyalarning tanlab olinishi, metionin ishlab chiqarishni oshirishga xizmat qilgan bo'lsa-da, biosintez yo'llaridagi energetik talab va oraliq metabolitlarning toksikligi hali ham asosiy cheklovchi omil bo'lib qolmoqda. Masalan, homosistein toksikligini kamaytirish, yoki metionin biosintez fermentlari ustidan metabolik inhibitsiyani bartaraf etish – keyingi genetik yondashuvlar uchun muhim yo'nalishlardir. Kelajakdagi tadqiqotlar pirovatskinaza yoki aspartat kinaza faoliyatini kuchaytirish orqali metionin ishlab chiqarishni yanada oshirish imkonini berishi mumkin (25).

7. Metionin ishlab chiqaruvchi shtammlarda regulyator va fiziologik moslashuvlar

Metioninning bakterial hujayralardan chiqishi (effluks) mexanizmi uzoq vaqtgacha noma'lum bo'lib kelgan. *Corynebacterium glutamicum* kabi sanoat ahamiyatiga ega mikroorganizmlar asosida olib borilgan so'nggi tadqiqotlar esa metionin

eksporti bo'yicha sezilarli yutuqlarga erishilganini ko'rsatadi. Ushbu tizimlardan biri – ilgari BrnFE sifatida tanilgan va tarmoqlangan zanjirli aminokislotalar (leysin, izoleyzin, valin) eksportida ishtirok etuvchi transport sistemasi – metioninni ham samarali tashish qobiliyatiga ega ekani aniqlangan. Bu jarayonning muhim fiziologik roli — hujayra ichidagi toksik darajadagi metionin to'planishini oldini olish va metabolik muvozanatni saqlashdan iborat. Boshqacha aytganda, metionin eksporti metabolik stressga qarshi himoya mexanizmi sifatida ishlaydi (11).

Xulosa. L-metionin hayot uchun zarur bo'lgan muhim aminokislotadir va u oziq-ovqat, farmatsevtika, yem-xashak hamda biologik texnologiyalarda keng qo'llaniladi. Ayni paytda uning sanoat miqyosidagi asosiy ishlab chiqarish usuli kimyoviy sintezga tayanadi. Biroq bu usul barqaror emas, chunki u resurs tanqisligi, energiya sarfi va ekologik muammolar bilan bog'liq. Shu sababli, mikrobial fermentatsiya asosidagi biotexnologik yondashuvlar L-metioninni barqaror va ekologik toza ishlab chiqarish uchun istiqbolli alternativ yo'ldir. Xulosa qilib aytganda, L-metioninning mikrobial ishlab chiqarilishi yo'lida sezilarli yutuqlar qo'lga kiritilgan bo'lsa-da, bu yo'lning murakkabligi, metabolik tarmoqlarning o'zaro bog'liqligi va regulyator mexanizmlarning chuqur o'rganilmaganligi hali ham katta to'siqlarni yuzaga keltirmoqda. Biroq evolyutsion muhandislik, genom miqyosidagi modellashirish, omiks tahlillar, va yangi avlod genetik vositalar bu muammolarni tizimli tarzda hal etish imkonini bermogda. Bu esa kelajakda L-metioninni yuqori hosildorlikda, iqtisodiy samarali va ekologik xavfsiz usullar bilan ishlab chiqaruvchi sanoat darajasidagi shtamlarni yaratishga asos bo'ladi.

ADABIYOTLAR

1. Augustus, A.M., Reardon, P.N., Spicer, L.D., 2009. MetJ repressor interactions with DNA probed by in-cell NMR. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106 (13), 5065–5069.
2. Bastard, K., Perret, A., Mariage, A., Bessonnet, T., Pinet-Turpault, A., Petit, J.L., Darii, E., Bazire, P., Vergne-Vaxelaire, C., Brewée, C., Debard, A., Pellouin, V., Besnard-Gonnet, M., Artiguenave, F., Medigue, C., Vallenet, D., Danchin, A., Zaparucha, A., Weissenbach, J., Salanoubat, M., De Berardinis, V., 2017. Parallel evolution of nonhomologous isofunctional enzymes in methionine biosynthesis. *Nat. Chem. Biol.* 13 (8), 858.
3. Becker, J., Zelder, O., Hafner, S., Schroder, H., Wittmann, C., 2011. From zero to hero—design-based systems metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for L-lysine production. *Metab. Eng.* 13 (2), 159–168.
4. Bourhy, P., Martel, A., Margarita, D., Girons, I.S., Belfaiza, J., 1997. Homoserine Oacetyltransferase, involved in the *Leptospira meyeri* methionine biosynthetic pathway, is not feedback inhibited. *J. Bacteriol.* 179 (13), 4396–4398.
5. Cai, M., Zhao, Z., Li, X., Xu, Y., Xu, M., Rao, Z., 2022. Development of a nonauxotrophic L-homoserine hyperproducer in *Escherichia coli* by systems metabolic engineering. *Metab. Eng.* 73, 270–279.
6. Choi, K.R., Jang, W.D., Yang, D., Cho, J.S., Park, D., Lee, S.Y., 2019. Systems metabolic engineering strategies: integrating systems and synthetic biology with metabolic engineering. *Trends Biotechnol.* 37 (8), 817–837.
7. Ferla, M.P., Patrick, W.M., 2014. Bacterial methionine biosynthesis. *Microbiology (Reading)* 160 (Pt 8), 1571–1584.
8. Figge, R.M., 2007. Methionine biosynthesis in *Escherichia coli* and *Corynebacterium glutamicum*. In: Wendisch, V.F. (Ed.), *Amino Acid Biosynthesis – Pathways, Regulation and Metabolic Engineering*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 163–193.
9. Fritsch, P.S., Urbanowski, M.L., Stauffer, G.V., 2000. Role of the RNA polymerase alpha subunits in MetR-dependent activation of metE and metH: important residues in the C-terminal domain and orientation requirements within RNA polymerase. *J. Bacteriol.* 182 (19), 5539–5550.
10. He, Y.Y., Garvie, C.W., Elworthy, S., Manfield, I.W., McNally, T., Lawrenson, I.D., Phillips, S.E., Stockley, P.G., 2002. Structural and functional studies of an intermediate on the pathway to operator binding by *Escherichia coli* MetJ. *J. Mol. Biol.* 320 (1), 39–53.
11. Hong, K.K., Kim, J.H., Yoon, J.H., Park, H.M., Choi, S.J., Song, G.H., Lee, J.C., Yang, Y.L., Shin, H.K., Kim, J.N., Cho, K.H., Lee, J.H., 2014. O-succinyl-L-homoserine-based C4- chemical production: succinic acid, homoserine lactone, gamma-butyrolactone, gamma-butyrolactone derivatives, and 1,4-butanediol. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 41 (10), 1517–1524.
12. Huang, J.F., Shen, Z.Y., Mao, Q.L., Zhang, X.M., Zhang, B., Wu, J.S., Liu, Z.Q., Zheng, Y. G., 2018a. Systematic analysis of bottlenecks in a multibranched and multilevel regulated pathway: the molecular fundamentals of l-methionine biosynthesis in *Escherichia coli*. *ACS Synth. Biol.* 7 (11), 2577–2589.
13. Kase, H., & Nakayama, K. (1975). L-Methionine production by methionine analog-resistant mutants of *Corynebacterium glutamicum*. *Agricultural and Biological Chemistry*, 39(1), 153-160.
14. Ko, Y.S., Kim, J.W., Lee, J.A., Han, T., Kim, G.B., Park, J.E., Lee, S.Y., 2020. Tools and strategies of systems metabolic engineering for the development of microbial cell factories for chemical production. *Chem. Soc. Rev.* 49 (14), 4615–4636.
15. Koutmos, M., Datta, S., Patridge, K.A., Smith, J.L., Matthews, R.G., 2009. Insights into the reactivation of cobalamin-dependent methionine synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106 (44), 18527–18532.
16. Kumar, D., Gomes, J., 2005. Methionine production by fermentation. *Biotechnol. Adv.* 23 (1), 41–61.
17. Li, H., Wang, B.S., Li, Y.R., Zhang, L., Ding, Z.Y., Gu, Z.H., Shi, G.Y., 2017a. Metabolic engineering of *Escherichia coli* W3110 for the production of L-methionine. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 44 (1), 75–88.
18. Li, H., Wang, B.S., Zhu, L.H., Cheng, S., Li, Y.R., Zhang, L., Ding, Z.Y., Gu, Z.H., Shi, G.Y., 2016a. Metabolic engineering of *Escherichia coli* W3110 for L-homoserine production. *Process Biochem.* 51 (12), 1973–1983.
19. Li, N., Li, L., Yu, S., Zhou, J., 2023. Dual-channel glycolysis balances cofactor supply for l-homoserine biosynthesis in *Corynebacterium glutamicum*. *Bioresour. Technol.* 369, 128473.
20. Li, N., Shan, X., Zhou, J., Yu, S., 2022a. Identification of key genes through the constructed CRISPR-dcas9 to facilitate the efficient production of Oacetylhomoserine in *Corynebacterium glutamicum*. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 10, 978686.
21. Li, N., Wang, M., Yu, S., Zhou, J., 2021. Optimization of CRISPR-Cas9 through promoter replacement and efficient production of L-homoserine in *Corynebacterium glutamicum*. *Biotechnol. J.* 16 (8), e2100093.
22. Li, N., Xu, S., Du, G., Chen, J., Zhou, J., 2020. Efficient production of L-homoserine in *Corynebacterium glutamicum* ATCC 13032 by redistribution of metabolic flux. *Biochem. Eng. J.* 161.
23. Li, N., Zeng, W., Zhou, J., Xu, S., 2022b. O-acetyl-L-homoserine production enhanced by pathway strengthening and acetate supplementation in *Corynebacterium glutamicum*. *Biotechnol. Biofuels Bioprod.* 15 (1), 27.
24. Li, Y.J., Wei, H.B., Wang, T., Xu, Q.Y., Zhang, C.L., Fan, X.G., Ma, Q., Chen, N., Xie, X.X., 2017b. Current status on metabolic engineering for the production of L-aspartate family amino acids and derivatives. *Bioresour. Technol.* 245, 1588–1602.
25. Liu, M., Lou, J.L., Gu, J.L., Lyu, X.M., Wang, F.Q., Wei, D.Z., 2020a. Increasing Lhomoserine production in *Escherichia coli* by engineering the central metabolic pathways. *J. Biotechnol.* 314, 1–7.