La Granja: Revista de Ciencias de la Vida
pISSN:1390-3799; eISSN:1390-8596
https://doi.org/10.17163/lgr.n44.2026.02

Edición Especial / Special Issue
Quiralidad a diferentes escalas

Una mirada a los *D*-aminoácidos en los seres vivos

A look at *D*-Amino Acids in living beings

Josué Fabián Díaz Aguilar* y Mario Israel Hernández Alva

*Laboratorio de Evolución Química, Instituto de Ciencias Nucleares, Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México. [*https://ror.org/01tmp8f25*]*

*Autor para correspondencia: josue.diaz@correo.nucleares.unam.mx

Manuscrito recibido el 26 de marzo de 2026. Aceptado, tras revisión el 22 de junio de 2026. Publicado el 1 de septiembre de 2026.

Resumen

La predominancia de los L-aminoácidos en los sistemas biológicos se ha considerado durante mucho tiempo como una característica definitoria de la vida. Sin embargo, la evidencia acumulada en las últimas décadas ha demostrado que los D-aminoácidos no son solo anomalías bioquímicas, sino moléculas biológicamente relevantes con funciones diversas y esenciales en todos los dominios de la vida. Esta revisión resume el conocimiento actual sobre la distribución, biosíntesis, metabolismo y funciones fisiológicas de los D-aminoácidos, destacando su importancia en contextos microbianos, animales y evolutivos. Los D-aminoácidos como la D-alanina y el D-glutamato en las bacterias son componentes integrales del peptidoglicano, contribuyendo a la integridad de la pared celular y a la resistencia a la degradación proteolítica. Más allá de sus funciones estructurales, varios D-aminoácidos actúan como moléculas de señalización para la formación de *biofilms* y la dinámica de las comunidades microbianas. En los eucariontes, particularmente en los mamíferos, han surgido la D-serina y el D-aspartato como neuromoduladores clave implicados en el neurodesarrollo y la regulación endocrina, con implicaciones crecientes en trastornos neurológicos y psiquiátricos. Además, la coexistencia de D-aminoácidos funcionales con un proteoma mayoritariamente basado en L-aminoácidos plantea preguntas fundamentales sobre el origen y el mantenimiento de la homoquiralidad biológica. Los mecanismos como las D-aminoacil-*tRNA* desaciclasas preservan activamente la homoquiralidad del proteoma, al tiempo que permiten la utilización selectiva de D-aminoácidos en rutas especializadas. En conjunto, los D-aminoácidos representan una dimensión crucial, aunque históricamente subestimada, de la química biológica, con implicaciones que van desde la fisiología microbiana hasta la neurociencia y el origen de la vida.

Palabras clave: Enantiómeros, evolución de aminoácidos, homoquiralidad, biofilm, racemasa, peptidoglicano.

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

Abstract

The predominance of L-amino acids in biological systems has long been considered a defining feature of life. However, accumulating evidence over the past decades has demonstrated that D-amino acids are not merely biochemical anomalies, but biologically relevant molecules with diverse and essential functions across all domains of life. This review summarizes current knowledge on the distribution, biosynthesis, metabolism, and physiological roles of D-amino acids, highlighting their significance in microbial, animal, and evolutionary contexts. In bacteria, D-amino acids such as D-alanine and D-glutamate are integral components of peptidoglycan, contributing to cell wall integrity and resistance to proteolytic degradation. Beyond structural roles, several noncanonical D-amino acids act as signaling molecules to biofilm formation and microbial community dynamics. In eukaryotes, particularly in mammals, D-serine and D-aspartate have emerged as key neuromodulators involved in synaptic plasticity, neurodevelopment, and endocrine regulation, with growing implications in neurological and psychiatric disorders. Furthermore, the coexistence of functional D-amino acids with the largely L-based proteome raises fundamental questions about the origin and maintenance of biological homochirality. Mechanisms such as stereospecific aminoacyl-*tRNA* synthetases and D-aminoacyl-*tRNA* deacylases actively preserve proteomic homochirality while allowing selective utilization of D-amino acids in specialized pathways. Overall, D-amino acids represent a crucial yet historically underappreciated dimension of biological chemistry, with implications ranging from microbial physiology to neuroscience and the origin of life.

Keywords: Enantiomers, amino acids' evolution, homochirality, biofilm, racemase, peptidoglycan.

Forma sugerida de citar: Díaz-Aguilar, J. F. y Hernández-Alva, M. I. (2026). Una mirada a los *D*-aminoácidos en los seres vivos. *La Granja: Revista de Ciencias de la Vida.* Vol. 44(2):27-41. https://doi.org/10.17163/lgr.n44.2026.02.

Orcid IDs:

Josué Fabián Díaz Aguilar: https://orcid.org/0000-0003-0004-1577
Mario Israel Hernández Alva: https://orcid.org/0009-0004-8719-1109

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

Introducción

Las proteínas constituyen una de las biomoléculas más abundantes en los seres vivos. El sistema proteico cumple funciones estructurales, catalíticas, de señalización, de almacenamiento y de defensa inmunológica (Sasabe y Suzuki, 2018). Todas las proteínas se componen de unidades básicas llamadas aminoácidos que se unen para formar cadenas llamadas péptidos que, al plegarse, adquieren una conformación tridimensional que puede ser la forma activa que conocemos como proteína. En la mayoría de los casos ocurre la asociación de varias cadenas polipeptídicas u oligomerización para alcanzar el estado plenamente activo.

Estos ladrillos de construcción conforman una lista de 20 α-aminoácidos, cuya estructura común se forma a partir de un carbono central (α) con cuatro sustituyentes: una amina, un carboxilo, un hidrógeno y una cadena lateral variable conocida como grupo R (Alberts y cols., 2015). En este carbono α se crea un centro quiral, excepto en la glicina, al haber dos posibles arreglos espaciales de los sustituyentes, lo que origina los isómeros ópticos *L*- (giro a la izquierda) y *D*- (giro a la derecha), llamados comúnmente enantiómeros. Las denominaciones *D*- o *L*- se asignan comparando la representación de Fischer de estas moléculas con la del gliceraldehído; si el grupo −OH ($-NH_3^+$ para aminoácidos) se halla a la derecha, es enantiómero *D* y si está a la izquierda, es *L*.

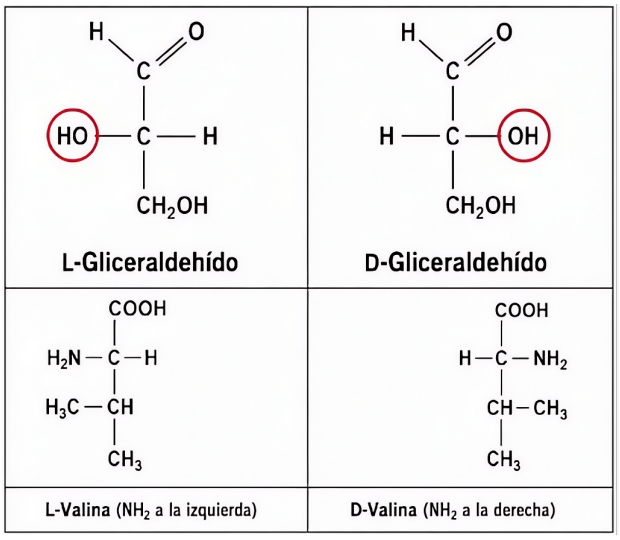


Figura 1. Designación *D/L* de moléculas quirales mediante proyecciones de Fischer. En el gliceraldehído (arriba), la configuración *L* se asigna cuando el grupo hidroxilo (−OH) unido al carbono quiral se localiza a la izquierda de la proyección, mientras que la configuración *D* corresponde a su ubicación a la derecha. Este criterio constituye la referencia histórica para la nomenclatura relativa *D/L* utilizada en carbohidratos y aminoácidos. Tomando como ejemplo la valina (abajo), la configuración *L* presenta el grupo amino ($-NH_2$) a la izquierda del α-carbono, mientras que en la configuración *D* dicho grupo se encuentra a la derecha. Cabe observar que los grupos −OH y $-NH_2$ presentan la misma orientación relativa en sus respectivas proyecciones de Fischer. De este modo, la designación *D/L* expresa una relación estructural con el gliceraldehído y no implica, necesariamente, el sentido de rotación óptica de la luz polarizada.

En las proteínas solo se utiliza uno de los enantiómeros: los *L*-aminoácidos; por ello, las proteínas se consideran un sistema homoquiral (Du y cols., 2023; Sasabe y Suzuki, 2018). Durante mucho tiempo se generalizó la idea de que la homoquiralidad se extendía a cualquier función que cumpliesen los aminoácidos dentro de los seres vivos, bajo el supuesto de que los *D*-aminoácidos carecían de relevancia biológica (Blackmond, 2010). Sin embargo, gracias al refinamiento de las técnicas analíticas, como la cromatografía enantioselectiva (Kobayashi, 2019), se logró detectar *D*-aminoácidos en cultivos bacterianos. Estos hallazgos demostraron que los *D*-aminoácidos están presentes en los seres vivos y

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

cumplen funciones fisiológicas independientes de las proteínas (Pollegioni y cols., 2025).

Desde su descubrimiento hasta la actualidad, los *D*-aminoácidos también se han detectado en eucariotas, desde levaduras hasta el sistema nervioso de los mamíferos (Fuchs y cols., 2005), lo que incrementa el número de funciones conocidas dentro de los organismos. Aunque gran parte de su metabolismo sigue siendo un misterio, su rol se continúa estudiando en múltiples niveles, lo que ha generado un gran interés en campos como la microbiología, la neurología, la endocrinología y la biotecnología (Du y cols., 2023).

D-aminoácidos en bacterias

Las primeras evidencias sólidas del papel biológico de los *D*-aminoácidos provienen del estudio de la pared celular bacteriana, una estructura compartida por todas las bacterias. Esta se encuentra compuesta por peptidoglicano, un complejo polimérico de enlaces glicosídicos entre *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico, unidos a aminoácidos, principalmente *D*-Ala y *D*-Glu (Cava y cols., 2011). Estos aminoácidos funcionan como puntos de anclaje para otras cadenas de peptidoglicano al formar pequeños péptidos entre los residuos de *D*-Ala; el entrecruzamiento de todas estas cadenas le brinda a la célula una estructura de gran rigidez (Figura 2). Gracias a los residuos de *D*-aminoácidos, la pared celular también protege a las bacterias contra proteasas y otras defensas inmunológicas, las cuales están incapacitadas para reconocer estos enantiómeros como sustrato, lo que convierte a estos aminoácidos en una diana de interés para el diseño de anticuerpos y antibióticos (Sanchez y cols., 2014).

El establecimiento de una colonia bacteriana suele conllevar el desarrollo de estructuras extracelulares compartidas denominadas *biofilms*. Estos están constituidos principalmente por fibras de proteínas amiloides y polisacáridos que brindan un hábitat de proliferación multicelular para bacterias como *Bacillus subtilis* (Kolodkin-Gal y cols., 2010), donde encuentran resguardo ante los sistemas inmunológicos del hospedero durante las infecciones. Los *D*-aminoácidos en el peptidoglicano también cumplen una función de anclaje al *biofilm*, lo que otorga protección mecánica ante el medio y permite la movilidad celular entre las fibras de la matriz (Su y cols., 2022).

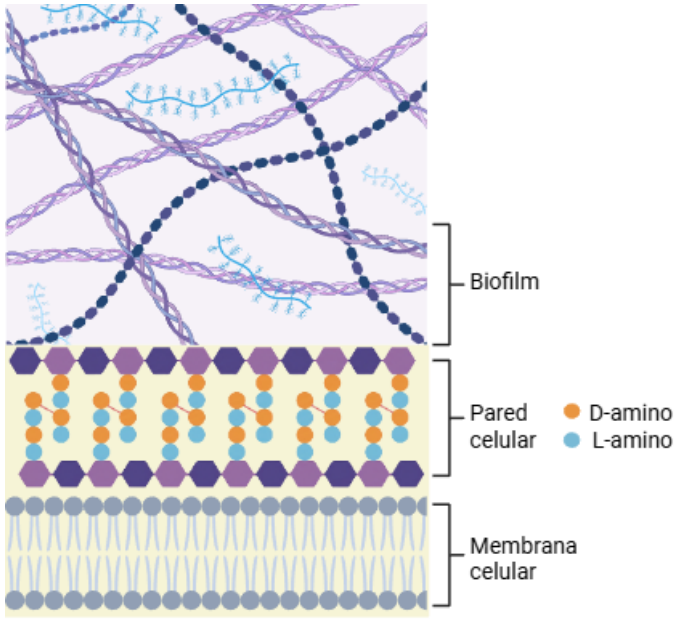


Figura 2. Estructura de la pared celular de peptidoglicano, cadenas de azúcares y péptidos de *D*-Ala y *D*-Glu. La inclusión de *D*-aminoácidos favorece la rigidez de la pared y la adhesión a estructuras extracelulares del *biofilm* como proteínas amiloides TasA (Sasabe y Suzuki, 2018).

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

Además de su papel estructural, los *D*-aminoácidos cumplen funciones regulatorias dentro del *biofilm* (Roesch y cols., 2003), ya que promueven el rompimiento de quistes (fase de latencia) y aceleran la fase de proliferación. Aunque estas funciones regulatorias aún están siendo estudiadas, en pruebas contra *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* se ha demostrado que el aumento en la concentración de aminoácidos en el medio, tales como *D*-Leu, *D*-Met, *D*-Trp o *D*-Tyr, promueve el desmantelamiento de las proteínas amiloides TasA, uno de los principales constituyentes del *biofilm* (Kolodkin-Gal y cols., 2010). La sustitución de los residuos de *D*-Ala en el peptidoglicano se ha estudiado ampliamente, y su reemplazo puede lograrse simplemente enriqueciendo el medio con otros *D*-aminoácidos. El efecto de dicho reemplazo conlleva la disminución o inhibición del anclaje de la pared de peptidoglicano a las proteínas TasA del *biofilm* (Ramón-Pérez y cols., 2014); los aminoácidos como *D*-Leu, *D*-Met, *D*-Trp y *D*-Tyr muestran tener la mayor capacidad contra la formación del *biofilm* bacteriano y se estudian como posibles tratamientos contra infecciones (Su y cols., 2022). Se ha comprobado que la adición de *D*-aminoácidos como *D*-Met y *D*-Trp puede aumentar la eficacia de tratamientos con antibióticos como la ciprofloxacina y la vancomicina, al facilitar la permeabilidad y el reconocimiento de la molécula (Cava y cols., 2011; Sanchez y cols., 2014).

Bacterias del ácido láctico y el metabolismo de D-aminoácidos

La principal fuente de *D*-aminoácidos de origen biológico proviene de su síntesis a través de racemasas (Radkov y Moe, 2014), una familia de enzimas cuya función es reconocer un *L*-aminoácido y transformarlo en su *D*-enantiómero; sin embargo, se ha demostrado que estas enzimas pueden catalizar la reacción contraria, llevando los *D*-aminoácidos hacia el *L*-enantiómero (Mutaguchi y cols., 2018). No son enzimas exclusivas de las bacterias, pues pueden encontrarse en varios grupos de animales (Fuchs y cols., 2005; Ollivaux y cols., 2014), pero sin duda las bacterias constituyen el grupo con el que mejor se han descrito las enzimas involucradas en el metabolismo de *D*-aminoácidos. La más estudiada de estas enzimas es la alanina racemasa (*AlaR*) (Kobayashi y cols., 2015; Rubinstein y Major, 2010), pues es la principal fuente de *D*-Ala para la pared de peptidoglicanos, aunque también se han identificado enzimas capaces de racemizar otros aminoácidos, como la aspartato racemasa (*AspR*) y la glutamato racemasa (*GluR*) (Glavas y Tanner, 1999).

Las bacterias del ácido láctico son un gran grupo de microorganismos fermentadores de azúcares con gran relevancia en la industria y como parte natural de la microbiota intestinal (Kobayashi, 2019; Sasabe y Suzuki, 2018). Se ha encontrado que este grupo de bacterias libera al medio altas cantidades de *D*-aminoácidos, principalmente *D*-Ala, pero también *D*-Leu, *D*-Val o *D*-Met (Mutaguchi y cols., 2016). Por su alta producción de aminoácidos racémicos durante los procesos de fermentación, las bacterias del ácido láctico han cobrado gran interés para la industria y su producción a gran escala (Kato y cols., 2011).

Estudios enzimáticos sobre la producción de *D*-aminoácidos en bacterias lácticas revelaron que varias de estas enzimas racemasas no son específicas para cierta cadena R, ya que algunas de ellas reconocen más de un tipo y sintetizan varios *D*-aminoácidos a partir de su contraparte *L*-. Por ejemplo, la isoleucina racemasa (*IsoR*), aislada de *Lactobacillus* sp. (Mutaguchi y cols., 2018), tiene poca especificidad para aminoácidos alifáticos, por lo que puede racemizar no solo *L*-Ile, sino también *L*-Leu, *L*-Val, *L*-Nva y *L*-Nle. Un caso similar es el de la lisina racemasa (*LysR*), aislada de la bacteria *Oenococcus oeni* (Kato y cols., 2012), la cual, además de catalizar la racemización hacia *D*-Lys, puede sintetizar *D*-Arg y *D*-Orn, otros aminoácidos con cargas positivas.

Las racemasas no son las únicas enzimas que sintetizan *D*-aminoácidos. Las *D*-aminoacil aminotransferasas (DAAT) son otra familia de enzimas que sintetizan *D*-aminoácidos al transferir un grupo amino a un azúcar (Kobayashi, 2019; Martinez-Carrion y Jenkins, 1965). El mecanismo de reacción comienza con el reconocimiento de un α-cetoácido; para la transaminación, el grupo carbonilo es sustituido por una amina. Aunque se considera que este grupo de enzimas posee cierta especificidad de sustrato a través del reconocimiento de los grupos R (Shilova y cols., 2023), se ha demostrado ampliamente que varias DAAT pueden catalizar la

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

transaminación hacia aminoácidos con diversos tipos de grupos R. Esto permite a las bacterias producir múltiples *D*-aminoácidos con una misma enzima, tales como *D*-Val, *D*-Leu, *D*-Nva y *D*-Met (Tanizawa y cols., 1989). Un caso más específico es el de la DAAT caracterizada en la bacteria hipertermófila *Thermotoga maritima*, la cual es capaz de catalizar la síntesis de *D*-Ala, *D*-Gln, *D*-Asp o *D*-Cys (Yu y cols., 2024), logrando así reconocer sustratos con cadenas R de naturalezas muy distintas.

Arqueas y D-aminoácidos

Es necesario mencionar el caso de las arqueas, el segundo gran dominio de procariontes y grupo del cual surgen los eucariontes (Stevens y Warnecke, 2023). Las arqueas son organismos unicelulares que presentan una pared celular menos densa que la de las bacterias, conocida como pseudopeptidoglicano. Su estructura también está constituida por una matriz de pequeños péptidos unidos a polisacáridos, pero casi ninguno de estos péptidos está formado por *D*-aminoácidos (Sasabe y Suzuki, 2018; Yu y cols., 2024). La inclusión de *D*-Ala y *D*-Glu puede ocurrir en el pseudopeptidoglicano; sin embargo, se considera que estas adiciones provienen de la disponibilidad de dichas moléculas en el medio. La detección de estos *D*-aminoácidos no es frecuente y se estima que proceden, en su mayoría, de comunidades microbianas externas, como las presentes en los lechos marinos (Imachi y cols., 2024).

Al ser tratadas como anomalías metabólicas, las enzimas relacionadas con los *D*-aminoácidos se consideran catabólicas. En este sentido, se han identificado algunas enzimas que reconocen *D*-aminoácidos, tales como la *AlaR* y una aminodeshidrogenasa con actividad hacia *D*-Ala y *D*-Pro como sustratos (Nagata y cols., 1999); se considera que estas enzimas cumplen funciones de eliminación de *D*-aminoácidos que pudieran acumularse al convivir con bacterias productoras de estos, como las bacterias lácticas. Dentro del metabolismo de las arqueas no se han encontrado mayores indicios de producción de enantiómeros *D*-. No obstante, recientemente se ha descrito una posible ruta de síntesis de α-cetoácidos, moléculas precursoras de azúcares que son utilizadas por las enzimas DAAT como precursoras de *D*-aminoácidos (Sasabe y Suzuki, 2018; Yu y cols., 2024).

D-aminoácidos dentro de eucariontes

Tras el descubrimiento de la *D*-Ala en bacterias, se fueron encontrando indicios de otros *D*-aminoácidos en multitud de de procesos biológicos dentro de los eucariotas. A mediados de la década de 1960 se detectaron *D*-aminoácidos en varios tipos de animales. Primero se aisló *D*-Ser en *Bombyx mori* (Srinivasan y cols., 1962), el gusano de seda, donde promueve la formación de la crisálida y la metamorfosis de la polilla. En las siguientes décadas se aislaron aminoácidos como *D*-Ala, *D*-Met y *D*-Glu en una gran diversidad de invertebrados marinos (Preston, 1985); asimismo, se hallaron *D*-Ala y *D*-Asp en tejidos musculares de moluscos como *Octopus vulgaris* (Abe y cols., 2005), y en etapas del desarrollo embrionario de equinodermos como *Paracentrotus lividus* (D'Aniello y cols., 1990).

La presencia de *D*-aminoácidos libres en la sangre de los organismos marinos cumple funciones amortiguadoras contra la presión osmótica del agua, ya que se ha demostrado que los grupos protonables de aminoácidos como la *D*-Ala pueden funcionar como un búfer fisiológico (D'Aniello y cols., 1990). Esta acción amortiguadora es regulada por enzimas *D*-aminoácido oxidantes (DAAO), las cuales catalizan la conversión de *D*-aminoácidos en α-cetoácidos (Yoshimura y cols., 2016), controlando de este modo la concentración de estas moléculas en los tejidos. Las DAAO muestran una gran especificidad hacia la *D*-Ala y, aunque también se conocen DAAO afines al *D*-Asp o a la *D*-Met, esta afinidad no parece ser exclusiva, por lo que pueden catabolizar otros *D*-aminoácidos en menor proporción (Preston, 1985).

Las plantas han demostrado incluir los *D*-aminoácidos dentro de múltiples sistemas fisiológicos y de desarrollo. En el grupo de las algas glaucófitas, relacionado con el origen del reino Plantae, se puede observar una fisiología con varios *D*-aminoácidos, entre los que se encuentran la *D*-Ala y el *D*-Glu (Palmer y cols., 2004). Inicialmente, la presencia de *D*-aminoácidos en las plantas se atribuía al microambiente del rizoma, donde la coexistencia con comunidades bacterianas enriquece el medio con estas moléculas, las cuales representan entre el 3 % y el 5 % del contenido total de aminoácidos (Pollegioni y cols., 2025).

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

El estudio de la fisiología de estas moléculas comenzó con su detección en la mayoría de los frutos, habiéndose aislado *D*-Ala, *D*-Arg, *D*-Asp y *D*-Glu (Pollegioni y cols., 2025), los cuales se relacionaron con el desarrollo de la semilla. A inicios de los años 90 se descubrió que la *D*-Met no estaba limitada a las raíces y que, de hecho, presentaba un transporte activo hacia otros tejidos vegetales, lo que sugiere una relación con funciones fisiológicas específicas (Du y cols., 2023). Se han identificado receptores de *D*-Asp y *D*-Ala que promueven la producción de etileno, una fitohormona responsable del desarrollo de la radícula durante la germinación y el crecimiento de la raíz (Du y cols., 2023; Kolukisaoglu, 2020). Por último, la producción de peptidoglicanos en la pared de los cloroplastos ha sido descrita como un carácter ancestral compartido entre las cianobacterias y los cloroplastos de las angiospermas, que respalda la teoría endosimbiótica de este organelo (Tran y cols., 2023).

En el reino de los hongos no suele ser común la síntesis de *D*-aminoácidos. Un caso particular es el de las levaduras que, al convivir en el medio con bacterias fermentadoras lácticas, han desarrollado metabolismos que aprovechan la abundancia de estas moléculas en el entorno (Kato y cols., 2011; Mutaguchi y cols., 2016). En *Saccharomyces cerevisiae* se han descrito complejos enzimáticos de aminoácido deshidratasa (AmDH); estas enzimas son liasas que transforman ciertos aminoácidos, como la *D*-Thr y la *D*-Ser, en azúcares (Gogami y cols., 2011). Una de estas enzimas es la serina deshidratasa (*SerDH*), la cual puede reconocer como sustrato tanto la *D*-Ser como la *L*-Ser para convertirlas en triosas, con una tendencia preferencial por la *D*-Ser (Ito y cols., 2008).

Esta afinidad apunta a una adaptación ecológica: como se ha explicado anteriormente, los medios fermentadores suelen presentar niveles altos de *D*-aminoácidos debido a las bacterias fermentadoras lácticas. En un nicho donde conviven ambos microorganismos, las levaduras —al igual que algunas arqueas— pueden aprovechar los *D*-aminoácidos como sustrato para la producción de piruvato y oxaloacetato, los cuales pueden incorporarse al ciclo de Krebs (Mutaguchi y cols., 2016) (Figura 3).

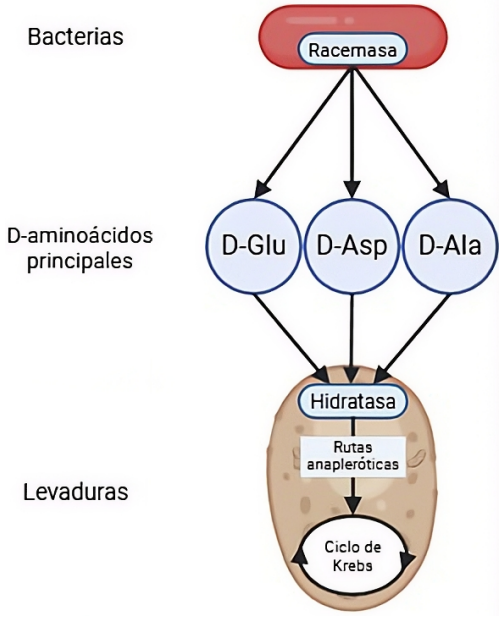


Figura 3. Anabolismo de *D*-aminoácidos por enzimas racemasas (AAr) en bacterias lácticas. Liberados al medio como reguladores de la formación del *biofilm*. Catabolismo de *D*-aminoácidos por levaduras para la síntesis de metabolitos del ciclo de Krebs (rutas anapleróticas) (Mutaguchi y cols., 2016).

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

Sistema nervioso de los mamíferos y D-aminoácidos

Los *D*-aminoácidos se han encontrado en los sistemas nervioso y endocrino de los mamíferos. Estos animales cuentan con sistemas nerviosos de alta complejidad, de los cuales se han aislado aminoácidos como la *D*-serina y el *D*-Asp (Fuchs y cols., 2005), además de haberse descrito complejos enzimáticos específicos para su metabolismo (Sasabe y Suzuki, 2018). Se ha demostrado que la *D*-serina actúa como promotora en el proceso sináptico, así como en la formación de dendritas. La deficiencia en la producción de esta molécula se ha relacionado con la disminución de habilidades cognitivas, asociándose con enfermedades como el Alzheimer (Li-Zhen y Xing-Zu, 2003; Ni y cols., 2023). La producción de este aminoácido se encuentra muy centralizada en el cerebro, principalmente en los astrocitos; estas células contienen complejos enzimáticos integrados por la serina racemasa (*SerR*) y la *SerDH* (Suzuki y cols., 2015), lo que permite controlar los niveles locales de *D*-serina y producir energía en el proceso.

Este aminoácido posee una función central en el desarrollo de habilidades motoras y espaciales; durante el desarrollo embrionario del cerebelo se ha registrado una alta concentración de este, la cual disminuye a niveles mínimos en la etapa adulta (Nagata y cols., 1994). El control de los niveles de *D*-serina está mediado por enzimas *D*-aminoácido oxidasas (DAAO), que presentan una baja expresión en el nacimiento y en el desarrollo postnatal, pero aumentan su actividad hacia la adultez, manteniendo así los niveles de *D*-serina al mínimo. Se ha descrito que la actividad de las DAAO se concentra en la base del cerebelo y en la médula espinal, lo que restringe la producción de *D*-serina de manera regionalizada hacia el sistema nervioso central (Sasabe y cols., 2014).

El *D*-Asp es otro aminoácido hallado ampliamente en el sistema nervioso de los mamíferos, al cual se le han atribuido diversas funciones endocrinas, especialmente durante la diferenciación celular (Furuchi y Homma, 2005). Su presencia en el tejido glandular estimula la producción de testosterona en los testículos, así como de oxitocina, vasopresina y prolactina en la glándula pituitaria (Wang y cols., 2000). Al igual que ocurre con la *D*-serina, el *D*-Asp se asocia con la plasticidad neuronal, exhibiendo picos de actividad durante el desarrollo embrionario que decaen tras el nacimiento; asimismo, su inclusión en la dieta ha mostrado beneficios para la plasticidad neuronal (Errico y cols., 2011). Este aminoácido también ha sido introducido en la industria cosmética como un aditivo antienvejecimiento, ya que su adsorción en la piel se ha relacionado con un efecto antioxidante para el colágeno en las células de la dermis (Mutaguchi y cols., 2016).

Como en el caso de la *D*-serina, su producción se asocia a la enzima aspartato racemasa (*AspR*), la cual es capaz de catalizar la reacción de racemización en ambas direcciones (de *L*- a *D*- y de *D*- a *L*-) (Matsuda y cols., 2015); sin embargo, la producción de *D*-Asp no puede atribuirse exclusivamente a esta enzima. Trabajos de mutagénesis dirigida han logrado la inactivación de la enzima *AspR*, lo que disminuye los niveles de *D*-Asp en ratones, pero no los inhibe por completo (Kobayashi, 2019), demostrando de este modo la existencia de otras vías de síntesis. La explicación de estas vías alternativas se halló en la baja especificidad de algunas racemasas como la *SerR*, cuya actividad ha demostrado sintetizar también *D*-Asp a partir del enantiómero *L*- (Ito y cols., 2016).

En el sistema nervioso existen varias enzimas enantioselectivas para *D*-aminoácidos. Al igual que la *SerR*, muchas de estas pueden reconocer múltiples *D*-aminoácidos; otro ejemplo de ello son los receptores ionotrópicos para *L*-Glu (NMDAR), los cuales han mostrado afinidad por la *D*-serina, el *D*-Asp y la *Gly* (Mothet y cols., 2000), por lo que resulta necesario mantener regulados los niveles de *D*-aminoácidos. La activación desmedida de los receptores NMDAR o la inactivación de las enzimas DAAO conlleva la acumulación de *D*-aminoácidos, lo que puede provocar citotoxicidad y, en el cerebro, desencadenar afecciones como la esquizofrenia (Sasabe y cols., 2007).

Proteínas homoquirales en un sistema heteroquiral

En ausencia de fuentes de asimetría, los productos de una reacción química abiótica generan una mezcla racémica, de modo que las moléculas quirales, como los aminoácidos, se producen en canti-

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

dades equivalentes. Esto no ocurre en los sistemas proteicos debido al trabajo activo de las propias enzimas, las cuales sintetizan, reconocen y están conformadas por *L*-aminoácidos, por lo que se puede considerar que la exclusividad en el uso de *L*-aminoácidos en las proteínas es producto de un equilibrio dinámico (Du y cols., 2023).

Como se ha desglosado a lo largo del texto, la presencia de *D*-aminoácidos en los seres vivos está estrictamente regulada por enzimas como racemasas, *D*-aminoácido aminotransferasas, *D*-aminoácido oxidasas y *D*-aminoácido deshidratasas (Molla y cols., 2020; Ollivaux y cols., 2014). Debido a estas regulaciones, no es común encontrar *D*-aminoácidos en las proteínas; su aparición se asocia a modificaciones postraduccionales que ocurren en la cadena polipeptídica, ya que en muy raras ocasiones son unidos por el ribosoma durante el proceso de elongación (Alberts y cols., 2015). Los aminoácidos llegan al ribosoma cargados en un *tRNA*, molécula que reconoce la secuencia de bases que determina la identidad de cada residuo.

Para prevenir la inserción de *D*-aminoácidos en los *tRNAs*, existen dos mecanismos de regulación o puntos de control (*checkpoints*) de quiralidad (Kuncha y cols., 2019). El primero es la estereoselectividad de las aminoacil-*tRNA* sintetasas (*aaRS*), enzimas encargadas de unir los aminoácidos con su respectivo *tRNA* que poseen una preferencia quiral hacia los *L*-aminoácidos, pero cuyo reconocimiento puede fallar y unir, en algunos casos, los enantiómeros *D* (Prathapan, 2025). De estos errores se ocupa el segundo punto de control: las enzimas *D*-aminoacil-*tRNA* desacetilasas (*DTD*) (Bhatt y cols., 2016; Jani y Pappachan, 2022). La función de estas es reconocer la quiralidad de los aminoácidos cargados en los *tRNA* e hidrolizar la unión de los *D*-aminoácidos si llegan a estar enlazados erróneamente, purgando así los fallos de carga.

Dado que la función de la *DTD* es enantioselectiva, solo actúa sobre *D*-aminoácidos; sin embargo, se ha comprobado que este reconocimiento presenta un sesgo en el caso particular de la glicina, un aminoácido aquiral (Calendar, 2017). Al no ser una molécula quiral, la *DTD* puede reconocer como sustrato al *tRNAspy* e hidrolizar su unión a pesar de tener cargado el aminoácido correcto. Existe evidencia de que este sesgo es corregido por el factor de elongación *EF-Tu*, el cual forma un complejo con el *tRNA* que protege a la glicina de ser reconocida e hidrolizada por la *DTD* (Kuncha y cols., 2019).

Evolución hacia la homoquiralidad

La vida está ligada al planeta Tierra; su origen y evolución modificaron la corteza terrestre a un nivel tan profundo que este planeta no puede explicarse sin la intervención de la biosfera (Cintas, 2013). La acción biológica es la razón por la cual los *D*-aminoácidos son escasos en la naturaleza, ya que la actividad enzimática recicla estas moléculas en otros metabolitos. Sin embargo, en la Tierra primitiva no existían tales barreras enzimáticas. Durante los primeros millones de años, la formación de moléculas orgánicas en un sistema abiótico producía mezclas racémicas de *D*-/*L*-aminoácidos, por lo que ambos enantiómeros habrían estado disponibles durante los procesos de evolución química.

Se han sugerido dos posibles mecanismos abióticos para la selección de uno de los enantiómeros de manera previa a la evolución de la vida en la Tierra: por un lado, las hipótesis deterministas, que atribuyen la preferencia quiral a sesgos físicos y químicos análogos entre el universo y los sistemas geoquímicos terrestres; por otro, las hipótesis estocásticas, que suponen una ruptura de simetría originada por fluctuaciones o contingencias locales, cuya relación se amplifica posteriormente hasta alcanzar diferencias enantioméricas significativas (Malloy y cols., 2025).

Dentro del enfoque determinista, la violación de la paridad en la interacción electrodébil predice diferencias minúsculas de energía entre enantiómeros, lo que sugiere un sesgo sistemático a favor de los *L*-aminoácidos y los *D*-azúcares (Malloy y cols., 2025). Estas diferencias son demasiado pequeñas para explicar por sí solas la homoquiralidad, pero podrían haberse visto reforzadas en entornos donde los centros metálicos pesados generan complejos de geometría quiral capaces de discriminar entre las formas *L* y *D* durante la formación abiótica de péptidos. Un ejemplo de este mecanismo se observa en el Cu(II) y en el complejo evolucionador de oxígeno (OEC), donde las estructuras de cobre intrínsecamente quirales promueven la polarización del espín durante la transferencia electrónica en la producción de hidrógeno, beneficiándose así

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

de la quiralidad del material (Cintas, 2013; Garcés-Pineda y cols., 2025).

En este sentido, el mecanismo de formación de péptidos inducido por sales (SIPF), propuesto como una vía general de condensación de aminoácidos en océanos primitivos ricos en NaCl y Cu(II), no solo supera las barreras termodinámicas y cinéticas de la peptidización en medio acuoso, sino que ofrece un escenario en el que la estructura de los complejos metálicos podría favorecer ligeramente la incorporación de *L*-aminoácidos, proporcionando una pista concreta sobre el origen de la biohomoquiralidad (Cintas, 2013).

Otra vertiente determinista traslada el problema al espacio interestelar y al bombardeo meteórico temprano. Se ha documentado la síntesis de aminoácidos en hielos interestelares análogos expuestos a radiación ultravioleta, así como su presencia en cometas y meteoritos. En casos como el del meteorito de *Murchison*, se han encontrado mezclas de decenas de aminoácidos con pequeños excesos enantioméricos, lo que apunta a una posible fuente extraterrestre de asimetría molecular (Jakschitz y Rode, 2012). Estos desequilibrios podrían deberse a la radiación circularmente polarizada en regiones de formación estelar, capaz de inducir asimetrías fotoquímicas sobre mezclas previamente racémicas, de manera que la Tierra primitiva habría heredado un ligero sesgo quiral en el material orgánico aportado desde el espacio (Jakschitz y Rode, 2012).

En contraste, las hipótesis estocásticas insisten en que el universo no "prefiere" de manera absoluta una configuración concreta, y que la elección *L*/*D* habría sido, en algún punto, un accidente histórico (Malloy y cols., 2025). La llamada hipótesis del azar (*chance hypothesis*) imagina un escenario en el que, en un microentorno particular, una ligera descompensación entre enantiómeros —producto de fluctuaciones, nucleación azarosa de cristales o resolución espontánea— quedó fijada debido a que ese conjunto específico de moléculas participó en los primeros ciclos de autoorganización y replicación química (Malloy y cols., 2025).

Ahora bien, sin un mecanismo de amplificación, tales fluctuaciones tenderían a promediar de nuevo hacia el estado racémico. Aquí cobran relevancia los modelos de autocatálisis con antagonismo mutuo propuestos por Frank (1953) y desarrollados en detalle en la literatura reciente: en ellos, cada enantiómero cataliza su propia formación y, a la vez, reacciona con su imagen especular para generar un producto inactivo, de modo que cualquier mínimo exceso inicial puede crecer hasta conducir a una población casi enantiopura. La reacción de Soai (Soai y cols., 1995), una alquilación autocatalítica que amplifica excesos enantioméricos diminutos hasta valores cercanos a la pureza óptica, se ha erigido en el paradigma experimental de este tipo de comportamiento (Jakschitz y Rode, 2012; Hanopolskyi y cols., 2021).

En el plano físico, los procesos de cristalización y el comportamiento de fase proporcionan rutas alternativas de ruptura y amplificación de simetría. En sistemas que cristalizan como conglomerados, la combinación de disolución, recristalización y atrición mecánica puede llevar a la desaparición completa de uno de los enantiómeros en el sólido; por su parte, en sistemas que forman cristales racémicos, los modelos eutécticos muestran que la coexistencia de sólido racémico y enantiomorfo puro fija excesos enantioméricos muy elevados en solución (Malloy y cols., 2025). Los experimentos con aminoácidos y modelos de copolimerización muestran, además, que estas dinámicas pueden conjugarse con procesos de autoensamblaje en superficies para generar distribuciones de oligómeros altamente no aleatorias a partir de mezclas racémicas, proporcionando un puente entre la química de fases y la emergencia de estructuras peptídicas homoquirales.

Sobre este trasfondo físico-químico se superponen, finalmente, los mecanismos de fijación biológica. La biosíntesis proteica moderna exhibe una selectividad quiral extrema: la maquinaria constituida por las aminoacil-*tRNA* sintetasas y el centro peptidil-transferasa del ribosoma discrimina de manera muy eficiente contra los *D*-aminoácidos, hasta el punto de que resulta prácticamente imposible incorporarlos en las proteínas mediante las rutas naturales de síntesis (Jakschitz y Rode, 2012). Ello sugiere que, una vez alcanzado un cierto grado de enriquecimiento en *L*-aminoácidos y *D*-azúcares por la combinación de mecanismos deterministas y estocásticos, la evolución fijó esta elección al integrar la quiralidad en el núcleo mismo de la traducción y la replicación (Blackmond, 2010). Así, las teorías sobre el surgimiento de la homoquiralidad conver-

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

gen en una imagen donde las pequeñas asimetrías iniciales —ya sean dictadas por leyes físicas, por accidentes de la estadística o por la propia dinámica de redes— fueron amplificadas y canalizadas por sistemas químicos cada vez más complejos, hasta quedar codificadas en la maquinaria molecular de la vida tal como la conocemos hoy.

Conclusiones

La afirmación de que los seres vivos constituyen un sistema homoquiral no es exacta; la homoquiralidad de los aminoácidos es una condición que se cumple para las proteínas, mas no representa una regla absoluta para los organismos. Como se ha destacado a lo largo de este trabajo, los *D*-aminoácidos en los seres vivos desempeñan múltiples funciones, entre las que sobresalen las de tipo hormonal, las cuales aportan una gran especificidad dentro de estos sistemas debido a la estereoselectividad de dichas moléculas. La condición homoquiral de las proteínas y el uso de enantiómeros *D*- en otros sistemas están fuertemente regulados por las propias proteínas, las cuales ejercen activamente un rol de sesgo estereoselectivo; de este modo, dirigen el uso de *L*-aminoácidos como base para la síntesis proteica y el de los *D*-aminoácidos como moléculas de señalización.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias al impulso del Dr. Alejandro Heredia Barbero y del Instituto de Ciencias Nucleares de la UNAM. Agradecemos el acceso a la información durante la investigación a la Unidad de Información y Biblioteca Marcos Rosenbaum. Destacamos la labor de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (Secihti) por el proyecto CF-2023-I-2604, al proyecto DGAPA-PAPIIT IN21425 y al Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM por permitir nuestro desarrollo académico.

Declaración de uso de inteligencia artificial

Los autores DECLARAN que, durante la preparación del artículo titulado «Una mirada a los *D*-aminoácidos en los seres vivos», no se utilizaron herramientas de inteligencia artificial generativa ni sistemas automatizados de asistencia para la redacción, análisis, interpretación de datos, generación de contenido, traducción o edición del manuscrito.

Los autores asumen plena responsabilidad por el contenido, la originalidad, la integridad y la versión final del artículo.

Contribución de los autores

J.F.D.A.: Conceptualización, investigación, administración de proyecto, recursos, supervisión, visualización, escritura de borrador, revisión y edición. **M.I.H.A.:** Conceptualización, investigación, recursos, software, visualización, escritura de borrador, revisión y edición.

Referencias

Abe, H., Yoshikawa, N., Sarower, M. G., y Okada, S. (2005). Physiological function and metabolism of free D-alanine in aquatic animals. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *28*(9), 1571–1577. Online: https://doi.org/10.1248/bpb.28.1571

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., y Walter, P. (2015). *Molecular biology of the cell* (6ta ed.). Reino Unido: Garland Science Taylor & Francis Group.

Bhatt, T. K., Soni, R., y Sharma, D. (2016). Recent updates on D-tyr-trna^{Tyr} deacylase (dtd): An enzyme essential for fidelity and quality of protein synthesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *4*, 3. Online: https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00032

Blackmond, D. G. (2010). The origin of biological homochirality. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *2*(5), a002147. Online: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a002147

Calendar, R. (2017). D-tyrosyl-trna deacylase: A new function. *Trends in Biochemical Sciences*, *42*(9), 684–686. Online: https://doi.org/10.1016/j.tibs.2017.06.012

Cava, F., Lam, H., De Pedro, M. A., y Waldor, M. K. (2011). Emerging knowledge of regulatory roles

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

of D-amino acids in bacteria. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *68*(5), 817–831. Online: https://doi.org/10.1007/s00018-010-0571-8

Cintas, P. (Ed.). (2013). *Biochirality: Origins, evolution and molecular recognition*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Online: https://doi.org/10.1007/978-3-642-37626-9

D'Aniello, A., Nardi, G., Cipollaro, M., Pischetola, M., y Padula, L. (1990). Occurrence of D-alanine in the eggs and the developing embryo of the sea urchin *Paracentrotus lividus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, *97*(2), 291–294. Online: https://doi.org/10.1016/0305-0491(90)90283-Y

Du, S., Wey, M., y Armstrong, D. W. (2023). D-amino acids in biological systems. *Chirality*, *35*(7), 508–534. Online: https://doi.org/10.1002/chir.23562

Errico, F., Nisticò, R., Napolitano, F., Mazzola, C., Astone, D., Pisapia, T., … Usiello, A. (2011). Increased D-aspartate brain content rescues hippocampal age-related synaptic plasticity deterioration of mice. *Neurobiology of Aging*, *32*(12), 2229–2243. Online: https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.002

Frank, F. C. (1953). On spontaneous asymmetric synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta*, *11*, 459–463. Online: https://doi.org/10.1016/0006-3002(53)90082-1

Fuchs, S. A., Berger, R., Klomp, L. W. J., y De Koning, T. J. (2005). D-amino acids in the central nervous system in health and disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, *85*(3), 168–180. Online: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.03.003

Furuchi, T., y Homma, H. (2005). Free D-aspartate in mammals. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *28*(9), 1566–1570. Online: https://doi.org/10.1248/bpb.28.1566

Garcés-Pineda, F. A., Yu, J., Mesa, C. A., Plana-Ruiz, S., Ruano, D., Liang, Y., … Galán-Mascarós, J. R. (2025). Operando evidence on the chirality-enhanced oxygen evolution reaction in intrinsically chiral electrocatalysts. *Chemical Science*, *16*(14), 5475–5482. Online: https://doi.org/10.1039/D4SC07927B

Glavas, S., y Tanner, M. E. (1999). Catalytic acid/base residues of glutamate racemase. *Biochemistry*, *38*(13), 4106–4113. Online: https://doi.org/10.1021/bi982663n

Gogami, Y., Okada, K., y Oikawa, T. (2011). High-performance liquid chromatography analysis of naturally occurring D-amino acids in sake. *Journal of Chromatography B*, *879*(30), 3259–3267. Online: https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.04.006

Hanopolskyi, A. I., Smaliak, V. A., Novichkov, A. I., y Semenov, S. N. (2021). Autocatalysis: Kinetics, mechanisms and design. *ChemSystemsChem*, *3*(4), e2000026. Online: https://doi.org/10.1002/syst.202000026

Imachi, H., Nobu, M. K., Kato, S., Takaki, Y., Miyazaki, M., Miyata, M., … Takai, K. (2024). *Promethearchaeum syntrophicum* gen. nov., sp. nov., an anaerobic, obligately syntrophic archaeon, the first isolate of the lineage 'asgard' archaea, and proposal of the new archaeal phylum promethearchaeota phyl. nov. and kingdom promethearchaeati regn. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, *74*(1). Online: https://doi.org/10.1099/ijsem.0.006435

Ito, T., Hayashida, M., Kobayashi, S., Muto, N., Hayashi, A., Yoshimura, T., y Mori, H. (2016). Serine racemase is involved in D-aspartate biosynthesis. *Journal of Biochemistry (Tokyo)*, *160*(6), 345–353. Online: https://doi.org/10.1093/jb/mvw043

Ito, T., Hemmi, H., Kataoka, K., Mukai, Y., y Yoshimura, T. (2008). A novel zinc-dependent D-serine dehydratase from *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemical Journal*, *409*(2), 399–406. Online: https://doi.org/10.1042/BJ20070642

Jakschitz, T. A. E., y Rode, B. M. (2012). Chemical evolution from simple inorganic compounds to chiral peptides. *Chemical Society Reviews*, *41*(16), 5484–5507. Online: https://doi.org/10.1039/c2cs35073d

Jani, J., y Pappachan, A. (2022). A review on quality control agents of protein translation – the role of trans-editing proteins. *International Journal of Biological Macromolecules*, *199*, 252–263. Online: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.176

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

Kato, S., Hemmi, H., y Yoshimura, T. (2012). Lysine racemase from a lactic acid bacterium, *Oenococcus oeni*: structural basis of substrate specificity. *Journal of Biochemistry (Tokyo)*, *152*(6), 505–508. Online: https://doi.org/10.1093/jb/mvs120

Kato, S., Ishihara, T., Hemmi, H., Kobayashi, H., y Yoshimura, T. (2011). Alterations in D-amino acid concentrations and microbial community structures during the fermentation of red and white wines. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, *111*(1), 104–108. Online: https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2010.08.019

Kobayashi, J. (2019). D-amino acids and lactic acid bacteria. *Microorganisms*, *7*(12), 690. Online: https://doi.org/10.3390/microorganisms7120690

Kobayashi, J., Yukimoto, J., Shimizu, Y., Ohmori, T., Suzuki, H., Doi, K., y Ohshima, T. (2015). Characterization of *Lactobacillus salivarius* alanine racemase: short-chain carboxylate-activation and the role of a131. *SpringerPlus*, *4*, 639. Online: https://doi.org/10.1186/s40064-015-1335-6

Kolodkin-Gal, I., Romero, D., Cao, S., Clardy, J., Kolter, R., y Losick, R. (2010). D-amino acids trigger biofilm disassembly. *Science*, *328*(5978), 627–629. Online: https://doi.org/10.1126/science.1188628

Kolukisaoglu, Ü. (2020). D-amino acids in plants: Sources, metabolism, and functions. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(15), 5421. Online: https://doi.org/10.3390/ijms21155421

Kuncha, S. K., Kruparani, S. P., y Sankaranarayanan, R. (2019). Chiral checkpoints during protein biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, *294*(45), 16535–16548. Online: https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.008166

Li-Zhen, W., y Xing-Zu, Z. (2003). Spatiotemporal relationships among D-serine, serine racemase, and D-amino acid oxidase during mouse postnatal development. *Acta Pharmacologica Sinica*, *24*(10), 965–974.

Malloy, J. F., Millsaps, C., Narasimhan, K., Slocombe, L., Mathis, C., Cronin, L., y Walker, S. I. (2025). *The emergence of chirality from metabolism.* Online: https://doi.org/10.48550/arXiv.2505.01056 (arXiv preprint arXiv:2505.01056)

Martinez-Carrion, M., y Jenkins, W. T. (1965). D-alanine-D-glutamate transaminase. *Journal of Biological Chemistry*, *240*(9), 3538–3546. Online: https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)97177-2

Matsuda, S., Katane, M., Maeda, K., Kaneko, Y., Saitoh, Y., Miyamoto, T., … Homma, H. (2015). Biosynthesis of D-aspartate in mammals: the rat and human homologs of mouse aspartate racemase are not responsible for the biosynthesis of D-aspartate. *Amino Acids*, *47*(5), 975–985. Online: https://doi.org/10.1007/s00726-015-1926-0

Molla, G., Chaves-Sanjuan, A., Savinelli, A., Nardini, M., y Pollegioni, L. (2020). Structure and kinetic properties of human D-aspartate oxidase, the enzyme-controlling D-aspartate levels in brain. *FASEB Journal*, *34*(1), 1182–1197. Online: https://doi.org/10.1096/fj.201901703R

Mothet, J.-P., Parent, A. T., Wolosker, H., Brady, R. O., Linden, D. J., Ferris, C. D., … Snyder, S. H. (2000). D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the *N*-methyl-D-aspartate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(9), 4926–4931. Online: https://doi.org/10.1073/pnas.97.9.4926

Mutaguchi, Y., Kasuga, K., y Kojima, I. (2018). Production of D-branched-chain amino acids by lactic acid bacteria carrying homologs to isoleucine 2-epimerase of *Lactobacillus buchneri*. *Frontiers in Microbiology*, *9*, 1540. Online: https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01540

Mutaguchi, Y., Kobayashi, J., Oikawa, T., y Ohshima, T. (2016). D-amino acids in fermentative foods. En T. Yoshimura, T. Nishikawa, y H. Homma (Eds.), *D-amino acids* (pp. 341–357). Tokyo: Springer Japan. Online: https://doi.org/10.1007/978-4-431-56077-7_22

Nagata, Y., Horiike, K., y Maeda, T. (1994). Distribution of free D-serine in vertebrate brains. *Brain Research*, *634*(2), 291–295. Online: https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91932-1

Nagata, Y., Tanaka, K., Iida, T., Kera, Y., Yamada, R., Nakajima, Y., … Kawaguchi-Nagata, K. (1999). Occurrence of D-amino acids in a few archaea and dehydrogenase activities in hyperthermophile *Pyrobaculum islandicum*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular*

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

Enzymology, *1435*(1–2), 160–166. Online: https://doi.org/10.1016/S0167-4838(99)00208-3

Ni, X., Inoue, R., Wu, Y., Yoshida, T., Yaku, K., Nakagawa, T., … Mori, H. (2023). Regional contributions of D-serine to alzheimer's disease pathology in male app$^{NL–G–F/NL–G–F}$ mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *15*, 1211067. Online: https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1211067

Ollivaux, C., Soyez, D., y Toullec, J. (2014). Biogenesis of D-amino acid containing peptides/proteins: where, when and how? *Journal of Peptide Science*, *20*(8), 595–612. Online: https://doi.org/10.1002/psc.2637

Palmer, J. D., Soltis, D. E., y Chase, M. W. (2004). The plant tree of life: an overview and some points of view. *American Journal of Botany*, *91*(10), 1437–1445. Online: https://doi.org/10.3732/ajb.91.10.1437

Pollegioni, L., Kustrimovic, N., Piubelli, L., Rosini, E., Rabattoni, V., y Sacchi, S. (2025). D-amino acids: new functional insights. *The FEBS Journal*, *292*(18), 4395–4417. Online: https://doi.org/10.1111/febs.70083

Prathapan, P. (2025). Aminoacyl-trna synthetase: A 'semiotic enzyme'. *European Journal of Medical Genetics*, *77*, 105041. Online: https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2025.105041

Preston, R. L. (1985). Distribution and transport of D-amino acids in marine invertebrates. *MDI Biological Laboratory Bulletin*, *25*, 1–3.

Radkov, A. D., y Moe, L. A. (2014). Bacterial synthesis of D-amino acids. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *98*(12), 5363–5374. Online: https://doi.org/10.1007/s00253-014-5726-3

Ramón-Pérez, M. L., Diaz-Cedillo, F., Ibarra, J. A., Torales-Cardeña, A., Rodríguez-Martínez, S., Jan-Roblero, J., … Cancino-Diaz, J. C. (2014). D-amino acids inhibit biofilm formation in *Staphylococcus epidermidis* strains from ocular infections. *Journal of Medical Microbiology*, *63*(10), 1369–1376. Online: https://doi.org/10.1099/jmm.0.075796-0

Roesch, P. L., Redford, P., Batchelet, S., Moritz, R. L., Pellet, S., Haugen, B. J., … Welch, R. A. (2003). Uropathogenic *Escherichia coli* use D-serine deaminase to modulate infection of the murine urinary tract. *Molecular Microbiology*, *49*(1), 55–67. Online: https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03543.x

Rubinstein, A., y Major, D. T. (2010). Understanding catalytic specificity in alanine racemase from quantum mechanical and molecular mechanical simulations of the arginine 219 mutant. *Biochemistry*, *49*(18), 3957–3964. Online: https://doi.org/10.1021/bi1002629

Sanchez, C. J., Akers, K. S., Romano, D. R., Woodbury, R. L., Hardy, S. K., Murray, C. K., y Wenke, J. C. (2014). D-amino acids enhance the activity of antimicrobials against biofilms of clinical wound isolates of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *58*(8), 4353–4361. Online: https://doi.org/10.1128/AAC.02468-14

Sasabe, J., Chiba, T., Yamada, M., Okamoto, K., Nishimoto, I., Matsuoka, M., y Aiso, S. (2007). D-serine is a key determinant of glutamate toxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *The EMBO Journal*, *26*(18), 4149–4159. Online: https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601840

Sasabe, J., y Suzuki, M. (2018). Distinctive roles of D-amino acids in the homochiral world: Chirality of amino acids modulates mammalian physiology and pathology. *The Keio Journal of Medicine*, *68*(1), 1–16. Online: https://doi.org/10.2302/kjm.2018-0001-IR

Sasabe, J., Suzuki, M., Imanishi, N., y Aiso, S. (2014). Activity of D-amino acid oxidase is widespread in the human central nervous system. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, *6*, 14. Online: https://doi.org/10.3389/fnsyn.2014.00014

Shilova, S. A., Khrenova, M. G., Matyuta, I. O., Nikolaeva, A. Y., Rakitina, T. V., Klyachko, N. L., … Bezsudnova, E. Y. (2023). To the understanding of catalysis by D-amino acid transaminases: A case study of the enzyme from *Aminobacterium colombiense*. *Molecules*, *28*(5), 2109. Online: https://doi.org/10.3390/molecules28052109

Soai, K., Shibata, T., Morioka, H., y Choji, K. (1995). Asymmetric autocatalysis and amplification of enantiomeric excess of a chiral molecule. *Nature*, *378*(6559), 767–768. Online: https://doi.org/10.1038/378767a0

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.

Srinivasan, N. G., Corrigan, J. J., y Meister, A. (1962). D-serine in the blood of the silkworm *Bombyx mori* and other lepidoptera. *Journal of Biological Chemistry*, *237*(12), 3844–3845.

Stevens, K. M., y Warnecke, T. (2023). Histone variants in archaea – an undiscovered country. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, *135*, 50–58. Online: https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.02.016

Su, X., Cheng, X., Wang, Y., y Luo, J. (2022). Effect of different D-amino acids on biofilm formation of mixed microorganisms. *Water Science and Technology*, *85*(1), 116–124. Online: https://doi.org/10.2166/wst.2021.623

Suzuki, M., Sasabe, J., Miyoshi, Y., Kuwasako, K., Muto, Y., Hamase, K., … Aiso, S. (2015). Glycolytic flux controls D-serine synthesis through glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in astrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(17), E2217–E2224. Online: https://doi.org/10.1073/pnas.1416117112

Tanizawa, K., Masu, Y., Asano, S., Tanaka, H., y Soda, K. (1989). Thermostable D-amino acid aminotransferase from a thermophilic *Bacillus* species. purification, characterization, and active site sequence determination. *Journal of Biological Chemistry*, *264*(5), 2445–2449.

Tran, X., Keskin, E., Winkler, P., Braun, M., y Kolukisaoglu, Ü. (2023). The chloroplast envelope of angiosperms contains a peptidoglycan layer. *Cells*, *12*(4), 563. Online: https://doi.org/10.3390/cells12040563

Wang, H., Wolosker, H., Pevsner, J., Snyder, S., y Selkoe, D. (2000). Regulation of rat magnocellular neurosecretory system by D-aspartate: evidence for biological role(s) of a naturally occurring free D-amino acid in mammals. *Journal of Endocrinology*, *167*(2), 247–252. Online: https://doi.org/10.1677/joe.0.1670247

Yoshimura, T., Nishikawa, T., y Homma, H. (Eds.). (2016). D-*amino acids*. Tokyo: Springer Japan. Online: https://doi.org/10.1007/978-4-431-56077-7

Yu, Y., Liu, N.-H., Teng, Z.-J., Chen, Y., Wang, P., Zhang, Y.-Z., … Zhang, Y.-Q. (2024). Evidence for archaeal metabolism of D-amino acids in the deep marine sediments. *Science of The Total Environment*, *948*, 174723. Online: https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.174723

©2026, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.