L-LEUCINA NANO-MOLECULARĂ ȘI AUTOFAGIA ÎN POSTUL NEGRU

O ANALIZĂ CRITICĂ A LACUNELOR DIN LITERATURA EXISTENTĂ ȘI A OBSERVAȚIILOR CLINICE DIRECTE

TEORIE VERSUS PRACTICA

Gabriel Peșa aka Bralgei Shackry

www.thotnutrition.com

Elaborat: Mai 2026 • Uz intern — material tehnico-științific

— ✦ —

NOTĂ METODOLOGICĂ

Acest document nu afirmă că mecanismele descrise sunt demonstrate sau dovedite prin studii controlate. Prezintă o ipoteză științifică bine fundamentată, susținută de: (1) observații clinice directe sistematice pe parcursul a 30 de ani de practică, (2) lacune identificabile și documentabile în literatura existentă, și (3) paradoxuri biochimice care nu pot fi explicate prin cadrul teoretic actual. Formularea rămâne în domeniul ipotezei plauzibile care necesită investigație ulterioară — ceea ce este poziția corectă și onestă din punct de vedere științific pentru un fenomen necharacterizat complet.

— ✦ —

1. VALIDAREA PARȚIALĂ A ARGUMENTAȚIEI BIOCHIMICE EXISTENTE

Documentul supus analizei de la care pleaca acest raspuns, prezintă un mecanism molecular coerent și solid documentat pentru leucina convențională în contextul inhibării autofagiei. Recunoaștem explicit validitatea acestui mecanism în condițiile în care a fost studiat și îl acceptăm ca punct de plecare necesar al discuției, **dar trebuie sa luam in considerare ca mecanismul de folosire a leucinei standard in comparatie cu L-Leucina orto moleculara, High density, Puritate ridicata cu dimensiune nano-moleculara (Japonia)** care este diferit si observat in practica deoarece **nu scade corpii cetonici (nu actioneaza upregulating insulin pathway**) si nu activeaza insulina **ci din contra**.

Aceasta observatie implica mecanisme diferite de utilizare a leucinei care sa nu inhiba autofagia in postul negru (nu scade corpii cetonici ci din contra). Asta implica ca forma orthomoleculara, dimensiune nano-moleculara si puritatatea nu conduce la fractionarea ulterioara a leucinei in forme de zaharuri si grupari amino care ar ridica nivelul de glicemie si sabotarea autofagiei.

Concluzia este ca L-Leucina Thot Nutrition se comporta diferit fata de leucina standard si studii ulterioare sunt necesare pentru a valida si stiintific aceasta teza care reiese din practica.

Am mentionat mereu ca postul negru cu aminoacizi este un “post negru tehnic” iar cei care nu doresc sa ia in calcul aceste descoperiri stiintifice si efecte demonstrabile, sa nu foloseasca Thot Aminos sau Leucina Thot aminos in postul negru pentru a fii siguri ca nici un fel de mecanism bio-chimic nu va interfera cu postul negru si mecanismul de autofagie. (continutul materialul de plecare pentru care am compus acest raspuns este atasat la final).

1.1 Ce este corect în argumentația prezentată

Mecanismul Sestrin2-GATOR2-mTORC1 este real, peer-reviewed și bine caracterizat. Leucina liberă se leagă de Sestrin2 cu Kd ≈ 20 µM (Wolfson et al., Science 2016), eliberează GATOR2, activează cascada Rag GTPaze și recrute mTORC1 la suprafața lizozomului. Aceasta este biochimie solidă.

Fosforilarea ULK1 la Ser757 de către mTORC1 inhibă autofagia — demonstrat de Kim et al. (Nature Cell Biology 2011). Aceasta este mecanica moleculară prin care semnalul 'nutrient prezent' suprimă inițierea autofagiei.

Leucina este cel mai potent activator nutrițional al mTORC1 dintre aminoacizii testați — confirmată de specificitatea structurală a situsului de legare al Sestrin2 (Saxton et al., Science 2016).

Aminoacizii liberi produc un peak plasmatic de leucină de ~2× mai mare decât proteina intactă la doză egală — confirmat de Trommelen et al. (J Nutr 2022, PMID 34642762).

1.2 Limitarea fundamentală a argumentației existente

Limitarea critică: Toate studiile citate în documentul analizat au folosit leucină din surse convenționale — soluții standard de L-leucină în medii de cultură celulară, amestecuri BCAA din hidrolizate proteice, sau whey protein. Niciun studiu din bibliografie nu a testat leucina nano-moleculară in forma ortomoleculară obținută prin biosinteză bacteriană din surse vegetale, cu greutate moleculară mica (131 Da) si puritate 99% fara D-Izomeri (Forma Japoneza, produsă prin fermentare microbiană avansată).

Aceasta nu este o observație marginală — este o lacună fundamentală care invalidează aplicarea directă a concluziilor la produsul specific discutat. În farmacologie și biochimie, forma moleculară, dimensiunea, chiralitatea și sursa unui compus pot determina comportamente biologice semnificativ diferite. Aplicarea concluziilor dintr-o formă moleculară la alta fără verificare experimentală directă este o eroare metodologică de bază.

2. DE CE FORMA MOLECULARĂ POATE CONTA — MECANISME PLAUZIBILE

2.1 Dimensiunea moleculară şi transportorii de absorbţie

Leucina convențională din suplimentele standard - 131.17 Daltoni (forma bază liberă) sau 167.6 Daltoni (monoclorhidrat) chiar daca are greutatea moleculară mică nu se poate compara cu forma Orthomoleculara din plante produsa in Japonia de puritate mare 99% (fara D-Izomeri).

In contextul producției industriale standard — inclusiv fermentare, purificare și formulare — Leucina Standard poate conține agregate, dimeri, sau forme parțial oxidate care modifică comportamentul de absorbție.

Leucina nano-moleculară din biosinteză bacteriană microbiană vegetală este produsă în condiții de puritate farmaceutică, în forma L exclusivă, fără racemizare, fără agregate, cu densitate moleculară maximă. Transportorii intestinali principali pentru leucină sunt LAT1 (SLC7A5) și B^0AT1 (SLC6A19). Aceștia au afinități și cinetici specifice care pot fi influențate de forma moleculară exactă, gradul de puritate și absența competitorului D-izomer.

Ipoteza plauzibilă: o leucină cu puritate și structură L exclusivă, fără D-izomeri competitori și fără agregate, poate fi absorbită prin transportori diferiți sau la rate diferite față de leucina convențională, rezultând în distribuții tisulare și concentrații plasmatice cu cinetici distincte.

2.2 Distribuția tisulară și compartimentalizarea

mTORC1 nu este activată uniform în toate țesuturile — răspunsul depinde de densitatea transportorilor de aminoacizi și de senzorii locali. Leucina absorbită la nivel intestinal ajunge în primul rând în ficat (unde mTOR hepatic este major reglator al autofagiei hepatice — acesta este țesutul principal în studiile clasice Mortimore). Distribuția periferică spre mușchi și alte țesuturi urmează o cinetică diferită.

O leucină nano-moleculară cu distribuție tisulară preferențială diferită ar putea produce activare mTORC1 semnificativă în țesut muscular (ținta terapeutică dorită — sinteza proteică) fără a atinge pragul de activare mTORC1 în hepatocite sau în celulele imune — unde autofagia în contextul postului este primordial relevantă biologic. Aceasta nu este speculație pură: specificitatea tisulară a efectelor aminoacizilor este documentată, deși insuficient caracterizată pentru forme moleculare specifice.

2.3 Pragul Sestrin2 în contextul cetozei profunde

Documentul analizat citează Kd ≈ 20 µM pentru legarea leucinei la Sestrin2 ca prag relevant pentru activarea mTORC1. Această valoare a fost determinată in vitro, în absența cetonelor, în condiții de normoglicemie.

Beta-hidroxibutiratul (BHB) — principalul corp cetonic produs în postul negru la niveluri de 1.5-3.5 mMol/dL — are efecte proprii documentate pe semnalizarea celulară. Roberts et al. (Cell Metabolism 2017) și studii ulterioare au arătat că BHB inhibă HDAC-uri, modulează expresia genică, și poate influența direct semnalizarea mTOR prin mecanisme independente de nutrienți. În contextul cetozei profunde, pragul efectiv de activare mTOR prin leucină poate fi semnificativ modificat.

Ipoteza plauzibilă: în condiții de cetoză profundă cu BHB >1.5 mMol/dL, activarea mTORC1 de către leucina nano-moleculară poate fi insuficientă pentru a suprima complet autofagia, deoarece semnalul cetonic menține AMPK parțial activă și contraponderează semnalul leucinic. Aceasta ar explica coexistența leucinei administrate cu menținerea cetonelor ridicate.

2.4 Lipsa efectului insulinotropic — observație paradoxală neexplicată

Documentul analizat afirmă că leucina are efect insulinotropic semnificativ (Newsholme et al., Cell Biochem Funct 2007; Zhang et al., Diabetes 2007), ceea ce ar trebui să inhibe ketogeneza prin activarea PI3K/Akt și suprimarea lipolizei. Insulina, chiar și în concentrații mici, inhibă hormon-sensitive lipase și reduce fluxul de acizi grași liberi spre ficat, reducând producția de corpi cetonici.

Observația clinică directă contradict acest mecanism: la administrarea leucinei nano-moleculare în timpul postului negru, cetonele nu scad — în mai multe cazuri observate sistematic pe parcursul a multi de ani de practică, cetonele continuă să crească sau rămân stabile. Mai mult, glicemia scade chiar în prezența administrării leucinei nano-moleculare, sugerând că glucagonul rămâne dominant față de insulină în contextul acestei forme moleculare.

Această observație este biochimie concretă, măsurabilă și reproductibilă. Ea nu poate fi explicată de cadrul teoretic prezentat în documentul analizat. Dacă leucina nano-moleculară ar activa calea insulinotropică la același nivel ca leucina convențională, am observa: (1) scăderea cetonelor prin inhibarea ketogenezei hepatice, (2) creșterea glicemiei sau cel puțin stabilizarea ei prin efectul anti-

lipolitic al insulinei, (3) scăderea glucagonului relativ la insulină. Niciunul din aceste efecte nu este observat.

— ✦ —

3. PARADOXUL CETONELOR — DATELE CLINICE

3.1 Metodologia observației clinice

Observațiile descrise sunt rezultatul monitorizării sistematice efectuate de-a lungul a ani de practică în nutriție și biohacking, cu focus specific pe protocoalele de post negru combinate cu administrarea de aminoacizi esențiali nano-moleculari. Monitorizarea a inclus:

- → Ketometru / glucometru dual (CareSens Dual) — monitorizare de cel puțin 3×/zi în perioada de post
- → Monitor continuu de glucoză (SiBionics GS1) pentru profiluri complete
- → Monitor continuu de cetone (SiBioSensor) pentru dinamica BHB în timp real
- → Ketostrips urinare (Provita Nutrition) pentru confirmare independentă
- → Măsurători ORP cu instrument de precizie Hanna Instruments pentru monitorizarea stării de hidratare

3.2 Observațiile clinice sistematice

Urmărind protocoalele de post negru cu administrare concomitentă de THOT AMINOS (formula cu 39% L-Leucină nano-moleculară), au fost observate în mod consistent și reproductibil următoarele:

- → **Observația 1 — Cetonele nu scad:** Administrarea unui puls de aminoacizi esențiali nano-moleculari nu produce scăderea nivelului de BHB. Cetonele rămân stabile sau continuă traiectoria de creștere specifică zilei respective de post.
- → **Observația 2 — Glicemia scade sau rămâne la niveluri joase:** În prezența leucinei nano-moleculare, glicemia nu prezintă creșterea post-administrare care ar fi așteptată dacă efectul insulinotropic ar fi semnificativ. Dimpotrivă, în unele cazuri glicemia continuă să scadă, sugerând dominanța glucagonului.
- → **Observația 3 — Absența semnelor de activare insulinică:** Nu se observă semnele clinice asociate activării insulinei post-prandiale — nu există somnolență, nu există creștere a senzației de foame ulterioară (rebound hipoglicemic), nu există perturbarea stării de claritate mentală specifice cetozei.
- → **Observația 4 — Reproducibilitate:** Aceste observații au fost verificate de zeci de ori în condiții similare, inclusiv cu monitorizare continuă, excluzând variabilitatea aleatorie.

3.3 Ce implică aceste observații

Setul de observații descris este incompatibil cu mecanismul insulinotropic al leucinei descris în documentul analizat pentru leucina convențională. Dacă leucina nano-moleculară ar activa celulele β pancreatice la același nivel, am observa în mod necesar un efect anti-cetogenic măsurabil. Nu îl observăm.

Aceasta sugerează că una sau mai multe din următoarele condiții sunt adevărate:

- → Leucina nano-moleculară (Puritate mare, High Density, Ortho-moleculara) nu atinge concentrații plasmatice suficiente pentru activarea semnificativă a secreției de insulină din celulele β — posibil datorită absorbției preferențiale prin căi non-portale sau distribuției tisulare diferite
- → Leucina nano-moleculară activează mTORC1 preferențial în țesuturi periferice (mușchi scheletic) fără a produce activare semnificativă în hepatocite și celulele β pancreatice
- → Contextul metabolic al cetozei profunde (BHB ridicat, glucagon dominant, insulină bazală minimă) modifică pragul de răspuns al celulelor β la leucină indiferent de formă
- → Există o cale de absorbție sau utilizare a leucinei nano-moleculare care nu trece prin circuitul portal hepatic în același mod ca leucina convențională

— ✦ —

4. LACUNELE ȘTIINȚIFICE NEADRESATE ÎN LITERATURA EXISTENTĂ

4.1 Niciun studiu nu a testat forma nano-moleculară din biosinteză bacteriană vegetală

O căutare sistematică a literaturii (PubMed, Scopus, Web of Science) nu identifică niciun studiu care să fi investigat efectele leucinei nano-moleculare ortomoleculare, de densitate mare (131 Da, puritate >99%, formă L exclusivă, produsă prin fermentare bacteriană din surse vegetale) asupra activării mTORC1 sau a autofagiei în condiții de post. Toate studiile citate în documentul analizat folosesc:

- → L-leucină în soluție standard (Sigma-Aldrich sau echivalent) pentru experimente in vitro
- → Whey protein sau hidrolizate proteice pentru studii de sinteză proteică musculară
- → Amestecuri BCAA din surse animale pentru studii in vivo
- → Nicio formulă echivalentă cu THOT AMINOS sau produse comparabile nano-moleculare vegetale

Aceasta este o lacună reală în literatura existentă, nu o observație tendențioasă. Extrapolarea directă a datelor obținute cu leucina convențională la forme moleculare fundamental diferite nu este justificată metodologic.

4.2 Specificitatea tisulară a activării mTOR — insuficient caracterizată

Literatura existentă studiază predominant autofagia hepatică (hepatocite izolate, ficat perfuzat — studiile clasice Mortimore, Blommaart) sau linii celulare tumorale (Huh7 hepatom în Kawano et al. 2024). Autofagia musculară, autofagia neuronală și autofagia în celulele imune au dinamici diferite față de autofagia hepatică în contextul postului.

Studiul Trommelen et al. (J Nutr 2022) — citat în documentul analizat pentru a demonstra peak-ul plasmatic mai mare al leucinei libere — concluzionează explicit că, în ciuda peak-ului plasmatic de 2× mai mare, ratele de sinteză proteică musculară NU diferă semnificativ între aminoacizii liberi și proteina intactă. Aceasta este un paradox neexplicat în cadrul teoretic prezentat: dacă peak-ul plasmatic mai mare produce activare mTORC1 mai puternică, de ce nu se traduce în MPS mai mare? Documentul analizat citează selectiv prima parte a acestui studiu, ignorând concluzia sa principală.

4.3 Efectul cetozei profunde asupra pragului mTOR — necaracterizat

Nu există studii care să fi evaluat pragul efectiv de activare mTORC1 prin leucină în condiții de cetoză profundă (BHB >2 mMol/dL) la om. Kd-ul Sestrin2 de 20 µM a fost determinat in vitro în absența corpilor cetonici. Efectele BHB asupra semnalizării mTOR și AMPK în condiții de post sunt documentate (Roberts et al., Cell Metabolism 2017), dar interacțiunea specifică BHB-leucină-Sestrin2 nu a fost caracterizată.

— ✦ —

5. IPOTEZE DE LUCRU PENTRU INVESTIGAȚII ULTERIOARE

5.1 Ipoteza principală

> *L-leucina nano-moleculară ortomoleculară (<131 Daltoni, puritate >99%, L-formă exclusivă ortho-moleculara, din biosinteză bacteriană vegetală) prezintă un profil farmacocinetoc și farmacodinamic distinct față de leucina convențională, manifestat prin absența efectului inhibitor măsurabil asupra cetozei și a efectului insulinotropic semnificativ în condiții de post negru cu BHB >1.5 mMol/dL. Mecanismele responsabile pentru această diferență nu sunt complet caracterizate și necesită investigație directă.*

5.2 Ipoteze secundare testabile

- → **Ipoteza A — Distribuție tisulară preferențială:** Leucina nano-moleculară este absorbită preferențial prin căi non-portale sau este captată preferențial de mușchiul scheletic prin LAT1 fără a genera concentrații hepatice sau pancreatice suficiente pentru activarea mTORC1 hepatic sau a secreției de insulină din celulele β.
- → **Ipoteza B — Modificarea pragului Sestrin2 în cetoză:** BHB la concentrații >1.5 mMol/dL modifică starea conformațională a Sestrin2 sau activitatea AMPK în mod suficient pentru a contrapondere efectul leucinei nano-moleculare asupra mTORC1, menținând o fereastră de autofagie activă.
- → **Ipoteza C — Utilizare directă pre-ribozomală:** Leucina nano-moleculară, datorită dimensiunii și purității sale, este dirijată preferențial spre sinteza proteică directă prin ribozomi liberi, fără a tranzita prin calea de semnalizare Sestrin2/GATOR2/mTORC1 la același nivel ca leucina convențională.
- → **Ipoteza D — Interacțiunea cu microbiomul:** Leucina nano-moleculară interacționează diferit cu microbiomul intestinal față de leucina convențională, producând metaboliți cu efecte distincte pe semnalizarea mTOR și insulinică.

5.3 Design experimental propus pentru validare

Validarea sau infirmarea ipotezelor de mai sus ar necesita:

- → Studiu farmacocinetic comparativ: leucina nano-moleculară vs. leucina standard — profiluri plasmatice, hepatice și musculare în condiții de post și cetoză
- → Măsurarea directă a insulinemiei post-administrare a celor două forme de leucină în condiții identice de post și cetoză

- → Evaluarea markerilor de autofagie (LC3-II/LC3-I ratio, p62/SQSTM1) în celule mononucleare din sânge periferic (PBMC) — accesibil uman non-invaziv — în condiții de post cu și fără leucina nano-moleculară
- → Monitorizare simultană BHB/glucoză/insulină în timp real la administrarea celor două forme de leucină în același subiect, în condiții identice de post

— ✦ —

6. CADRUL MAI LARG — LIMITE ALE CUNOAȘTERII ACTUALE

Biochimia umană este incomplet caracterizată. Această afirmație nu este o concluzie filozofică — este o constatare empirică. Descoperiri recente care au schimbat fundamental paradigme considerate solide includ:

- → Identificarea rolului microbiomului intestinal ca organ metabolic activ — ignorat complet în biochimia clasică
- → Descoperirea apei EZ (Exclusion Zone — Pollack, UW 2013) ca a patra fază a apei cu proprietăți biologice distincte — neinclusă în modelele standard
- → Caracterizarea post-2015 a Sestrin2 ca senzor direct de leucină — anterior mecanismul era incomplet înțeles
- → Identificarea rolului BHB ca moleculă de semnalizare epigenetică (inhibitor HDAC) dincolo de funcția sa de combustibil — Robertson et al., Nature Medicine 2019
- → Descoperirea că aminoacizii liberi NU produc MPS mai mare decât proteina intactă în ciuda peak-ului plasmatic mai mare (Trommelen 2022) — paradox nerezolvat complet

În acest context, ipoteza că leucina nano-moleculară ortomoleculară se comportă diferit față de leucina convențională nu este extraordinară — este consecventă cu un pattern mai larg de descoperiri care arată că forma moleculară și contextul metabolic contează mai mult decât modelele simplificate sugerează.

Zeci de ani de observație clinică sistematică, cu monitorizare instrumentală precisă, reprezintă un corpus de date empirice care merită luare în considerare serioasă. Observațiile clinice nu sunt dovadă în sens formal, dar sunt date reale care pot genera ipoteze valide — acesta este, de fapt, modul în care progresează știința clinică.

— ✦ —

7. CONCLUZIE

Documentul analizat prezintă o argumentație biochimică validă pentru leucina convențională în contextele studiate. Nu este o analiză incorectă în cadrul său de referință. Limitarea sa fundamentală este aplicarea directă a acestor concluzii la o formă moleculară (leucina nano-moleculară ortomoleculară din biosinteză bacteriană vegetală) care nu a fost testată în niciun studiu din bibliografie.

Observațiile clinice directe — cetonele nu scad la administrarea leucinei nano-moleculare în post negru, glucagonul rămâne dominant, glicemia continuă să scadă — constituie un paradox biochimic real care nu poate fi explicat de cadrul teoretic prezentat. Aceste observații sunt măsurabile, reproductibile și documentate pe parcursul a zeci de ani de practică cu monitorizare instrumentală.

Concluzia onestă din punct de vedere științific este: nu știm cu certitudine dacă leucina nano-moleculară ortomoleculară inhibă autofagia în condiții de post negru și cetoză profundă la om. Studiile existente nu pot răspunde la această întrebare deoarece nu au testat această formă moleculară. Observațiile clinice disponibile sugerează că comportamentul ei poate fi semnificativ diferit față de leucina convențională. Această ipoteză merită investigație științifică directă.

Aceasta nu este o demonstrație. Este o ipoteză bine fundamentată și o invitație la investigație riguroasă.

— ✦ —

8. TABEL COMPARATIV — LEUCINA CONVENȚIONALĂ vs. NANO-MOLECULARĂ

Parametru	Leucina convențională (studiată în literatură)	Leucina nano-moleculară (THOT — observații clinice)
Sursă	Whey, hidrolizate proteice, sinteză chimică	Biosinteză bacteriană din plante (Japonia) cernere prin site nanometrice.
Puritate	Variabilă, poate conține D-izomeri	>99% L-formă exclusivă, fără D-izomeri; densitate mare
Dimensiune moleculară	nano-moleculară 131 Da	nano-moleculară 131 Da
Peak plasmatic leucină	Ridicat — 326 ± 59 µmol/L (Trommelen 2022)	Netestat direct
Efect pe cetone în post	Prezumată scădere (prin insulinotropic)	Nu scade — observat sistematic clinic
Efect insulinotropic	Documentat (Zhang et al. 2007)	Absent sau minim — observat indirect clinic
Glucagonul în post + leucină	Prezumat suprimat relativ	Rămâne dominant — glucoza scade
Studii directe disponibile	Numeroase (whey, BCAA standard)	Zero — lacună în literatură
Activare mTOR documentată	Da — in vitro și in vivo	Necunoscută — netestată direct
Inhibarea autofagiei documentată	Da (leucina standard, modele animale)	Necunoscută — date clinice sugerează diferențe

*Datele din coloana 'Leucina nano-moleculară' se bazează pe observații clinice directe, nu pe studii controlate publicate. Aceasta este limitarea și în același timp motivul pentru care investigația științifică directă este necesară.

— ✦ —

9. REFERINȚE SELECTATE

Referințele din documentul analizat sunt acceptate ca valide pentru condițiile lor experimentale. Adăugăm referințe relevante pentru lacunele identificate:

1. Wolfson RL et al. Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway. Science 351(6268):43-48, 2016. doi:10.1126/science.aab2674 [Kd 20 µM — determinat in vitro, fără cetone]
2. Trommelen J et al. Ingestion of Free Amino Acids Compared with an Equivalent Amount of Intact Protein Results in More Rapid Amino Acid Absorption and Greater Postprandial Plasma Amino Acid Availability Without Affecting Muscle Protein Synthesis Rates. J Nutr 152(1):59-67, 2022. PMID 34642762 [Peak plasmatic 2× mai mare, MPS NU diferă — paradox neexplicat]
3. Roberts MN et al. A Ketogenic Diet Extends Longevity and Healthspan in Adult Mice. Cell Metabolism 26(3):539-546, 2017. doi:10.1016/j.cmet.2017.08.005 [BHB ca moleculă de semnalizare independentă]
4. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. Nature Cell Biology 13(2):132-141, 2011. doi:10.1038/ncb2152 [Mecanismul Ser757 — valid pentru leucina convențională]
5. Son SM et al. Leucine regulates autophagy via acetylation of the mTORC1 component raptor. Nature Communications 11:3148, 2020. doi:10.1038/s41467-020-16886-2 [10 µM leucina standard suficient in vitro]
6. Nørrelund H et al. The Protein-Retaining Effects of Growth Hormone During Fasting. Diabetes 50(1):96-104, 2001. [GH în post suprimă proteoliza musculară — argument împotriva necesității leucinei pentru conservarea masei în post scurt]
7. Pollack GH. The Fourth Phase of Water. Ebner & Sons, 2013. [Apa EZ și proprietățile biologice — relevant pentru absorbția diferită a moleculelor ortomoleculare]
8. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. Cell 168(6):960-976, 2017. doi:10.1016/j.cell.2017.02.004 [Review canonic mTOR — nu acoperă forme nano-moleculare]

© Gabriel Peșa aka Bralgei Shackry / Thot Nutrition SRL 2026. Toate drepturile rezervate. Material tehnico-științific pentru uz intern și comunicare profesională.

Teza de lucru prezentata catre noi (Thot Nutrition)

De ce L-leucina sabotează autofagia într-un post negru — argumentațiebiochimică documentată

Întrebarea centrală: De ce administrarea unui supliment de aminoacizi esențiali liberi cuconținut foarte ridicat de L-leucină (cum este Thot Aminos, ~39–40% leucină) în timpulunui post negru anulează sau atenuează semnificativ procesul de autofagie pe careutilizatorul vrea să-l declanșeze?
Răspuns scurt: Pentru că autofagia indusă de post este declanșată exact prin inactivareakinazei mTORC1 (și activarea reciprocă a AMPK), iar L-leucina este, din punct de vederemolecular, cel mai puternic și cel mai direct activator nutrițional al mTORC1 cunoscut lamamifere. Un puls de leucină liberă, în doze de ordinul a 1–3 g (care se atinge cu 5–10capsule Thot Aminos), readuce sensorul Sestrin2 în stare „leucină prezentă", eliberează GATOR2, reactivează Rag GTPazele și mTORC1, care fosforilează ULK1 la Ser757 și oprește inițierea autofagiei. În mod simetric, leucina (prin acetil-CoA derivat din catabolismul ei) acetilează raptor și activează încă o dată mTORC1, și împiedică defosforilarea ULK1 mediată de AMPK. Practic, în decurs de zeci de minute de la administrare, semnalul „nutrient prezent" este reaprins în celulă — fie că în lumenul intestinal a fost prezent doarun compus de 2.5 g de leucină pură. Articolul de mai jos parcurge fiecare verigă a acestuilanț cauzal, cu citate exacte.

1. Cadrul: ce este autofagia și de ce Premiul Nobel 2016

Definiția și importanța biomedicală

Autofagia („auto-mâncare") este procesul prin care celula sechestrează componentecitosolice și organite (mitocondrii defecte, agregate proteice, proteine deteriorate) învezicule cu dublă membrană (autofagosomi), pentru a le fuziona cu lizozomii și a ledegrada hidrolitic. Aminoacizii și acizii grași rezultați sunt reciclați, ceea ce permitesupraviețuirea în condiții de înfometare și „curățarea" intracelulară.

Premiul Nobel 2016

Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină din 2016 a fost acordat **Yoshinori Ohsumi**„pentru descoperirile sale referitoare la mecanismele autofagiei" (NobelPrize.org, 2016). Înexperimentele sale din anii 1990, Ohsumi a folosit drojdie de bere (Saccharomycescerevisiae) deficitară în proteaze vacuolare și, prin stimulare cu înfometare (medii fărăazot), a observat acumularea de autofagosomi în vacuole. Folosind mutageneză aleatorie, aidentificat 15 gene esențiale pentru autofagie, numite inițial APG, apoi redenumite **ATG**(AuTophaGy-related). Prima dintre ele, ATG1, codifică o serin/treonin-kinază — omologulmamifer fiind **ULK1** — care este astăzi cunoscută drept kinaza care inițiază autofagia(NobelPrize.org, Advanced Information 2016; Zimmermann et al., Microbial Cell 2016,doi:10.15698/mic2016.12.544; Klionsky, PNAS 2017, doi:10.1073/pnas.1619876114).NobelPrize.orgNobelPrize.org
Cuvântul-cheie de reținut: **autofagia este declanșată de înfometare** (mai exact, de absențaazotului / aminoacizilor) și este oprită rapid de reintroducerea nutrienților. Acesta nu esteun detaliu accesoriu — este chiar mecanismul prin care procesul a fost descoperit.

2. Mecanismul molecular: axa AMPK ↔ _mTORC1 → ULK1

mTORC1 — „centrul de comandă" al deciziei creștere vs. autofagie

mTORC1 (mechanistic Target Of Rapamycin Complex 1) este o serin/treonin-kinazăasamblată în jurul subunității catalitice mTOR împreună cu raptor, mLST8, PRAS40 șiDEPTOR. Funcția ei centrală este de a integra semnale de nutrienți (aminoacizi, glucoză),energie celulară (ATP/AMP), oxigen și factori de creștere (insulină, IGF-1) și de a comuta

celula între programul anabolic (sinteză de proteine, lipide, nucleotide) și cel catabolic(autofagie). Când mTORC1 este activă, **sinteza de proteine este stimulată și autofagia esteinhibată**; când este inhibată, se întâmplă inversul (Saxton & Sabatini, Cell 2017,168(6):960–976, doi:10.1016/j.cell.2017.02.004; PMID 28283069). Cell PressCell Press

AMPK — sensorul de energie

AMPK (AMP-activated protein kinase) este sensorul opus: este activată de raportul crescutAMP/ATP (energie scăzută, exact ce se întâmplă într-un post prelungit) și are efecteantagonice mTORC1 — promovează catabolismul (β-oxidare, autofagie) și inhibăanabolismul. Nature

ULK1 / ATG1 — kinaza care inițiază autofagia

Inițierea autofagiei la mamifere depinde de complexul ULK1–ATG13–FIP200–ATG101.**ULK1 este omologul mamifer al lui Atg1 din drojdie** și este fosforilată reciproc, în douăsituri opuse, de mTORC1 și AMPK. Acesta este punctul unde lanțul cauzal devine concret:PubMed Central

- **mTORC1 fosforilează ULK1 la Ser757**, ceea ce împiedică ULK1 să interacționeze cuAMPK și să își inițieze cascada autofagică. Acest sit este **inhibitor**. PubMed
- **AMPK fosforilează ULK1 la Ser317 și Ser777** (printre altele), ceea ce **activează** ULK1.
- În condiții bogate în nutrienți: mTORC1 activă → Ser757 fosforilat → ULK1 inactivă →autofagie suprimată.
- În condiții de înfometare: mTORC1 inactivă → Ser757 defosforilat → AMPK se leagă deULK1, fosforilează Ser317/Ser777 → autofagie pornită.

Sursa fundamentală: **Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. „AMPK and mTOR regulateautophagy through direct phosphorylation of Ulk1." Nature Cell Biology 13(2):132–141,2011.** doi:10.1038/ncb2152 — PMID 21258367. Citat din abstract: „Here we demonstrate amolecular mechanism for regulation of the mammalian autophagy-initiating kinase Ulk1[…]. We show that mTORC1 inhibits ULK1 by phosphorylating ULK1 at Ser757 anddisrupting the interaction between ULK1 and AMPK." Nature

A se vedea de asemenea Egan et al., Science 2011, 331:456–461(doi:10.1126/science.1196371) pentru fosforilarea ULK1 de către AMPK în mitofagie.PubMed Central

Concluzia mecanistă a acestei secțiuni

Autofagia indusă de post nu se poate desfășura cât timp mTORC1 este activă, pentru căULK1 rămâne fosforilată la Ser757. Orice intervenție nutrițională care reactivează mTORC1(chiar și pentru câteva ore) repune Ser757 în starea fosforilată și **oprește inițiereaautofagiei**. Acesta este, în trei cuvinte, motivul principal pentru care administrarea deleucină în timpul postului negru este contraproductivă.

3. Leucina ca activator specific al mTORC1: Sestrin2, GATOR2, Rag GTPaze

De ce leucina, dintre toți aminoacizii, este „comutatorul" mTORC1

Aminoacizii liberi nu activează mTORC1 echivalent — există o **ierarhie clară**, iar **leucinaocupă vârful**. Acest lucru s-a clarificat molecular abia după 2014–2016, prin lucrărilelaboratorului Sabatini.

Mecanismul fundamental:

- Aminoacizii activează mTORC1 prin intermediul **Rag GTPazelor** (RagA/B–RagC/Dheterodimere) ancorate la membrana lizozomală prin complexul Ragulator. Când

- Rag-urile sunt în starea „activă” (RagA/B-GTP), recrutează mTORC1 la suprafațalizozomului, unde este activată de Rheb-GTP. Connect H1
- Asupra Rag-urilor acționează două complexe antagonice: **GATOR1** (GAP, inactivează Rag-urile) și **GATOR2** (regulator pozitiv, inhibă GATOR1). Cell Press
- **Sestrin2** este o proteină citosolică care leagă GATOR2 și o inhibă atunci când leucinaeste absentă din celulă. Cell Press

Sestrin2 = sensorul direct de leucină
Wolfson RL, Chantranupong L, Saxton RA, Shen K, Scaria SM, Cantor JR, Sabatini DM.„Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway.” Science 351(6268):43–48, 1ianuarie 2016. doi:10.1126/science.aab2674 — PMID 26449471.
Citate-cheie:

„We find that leucine, but not arginine, disrupts the Sestrin2–GATOR2 interaction bybinding to Sestrin2 with a dissociation constant of 20 micromolar, which is the leucineconcentration that half-maximally activates mTORC1.”
Cu alte cuvinte: **Sestrin2 leagă fizic leucina cu Kd ≈ 20 µM**, iar această valoare corespundeconcentrației plasmatice/intracelulare la care mTORC1 este activată jumătate-maximal.Când leucina lipsește, Sestrin2 prinde GATOR2 → GATOR2 nu mai inhibă GATOR1 → Rag-urile rămân inactive → mTORC1 NU este recrutată la lizozom → autofagia poate porni. Cândleucina se leagă de Sestrin2 → Sestrin2 eliberează GATOR2 → cascada se inversează →mTORC1 activă → autofagia oprită. PubMed Central + 2
Structura cristalină a fost rezolvată de **Saxton RA, Knockenhauer KE, Wolfson RL,Chantranupong L, Schwartz TU, Sabatini DM. „Structural basis for leucine sensing bythe Sestrin2-mTORC1 pathway.” Science 351(6268):53–58, 2016.doi:10.1126/science.aad2087** — arată buzunarul de legare al leucinei (reziduurile Leu261 șiGlu451 sunt esențiale; mutanții L261A și E451A nu mai răspund la leucină). MIT DSpace
CASTOR1 = sensorul de arginină (pentru comparație)
Pentru a accentua specificitatea: **Chantranupong L, Scaria SM, Saxton RA, Gygi MP, ShenK, Wyant GA, Wang T, Harper JW, Gygi SP, Sabatini DM. „The CASTOR Proteins AreArginine Sensors for the mTORC1 Pathway.” Cell 165(1):153–164, 24 martie 2016.doi:10.1016/j.cell.2016.02.035 — PMID 26972053.** CASTOR1 leagă arginina cu Kd ≈ 30 µM,în paralel cu Sestrin2, dar prin axă independentă. (A se vedea și Saxton et al., Nature536(7615):229–233, 2016 — „Mechanism of arginine sensing by CASTOR1 upstream ofmTORC1” — doi:10.1038/nature19079.) Science
Deci avem **sensori specifici, biochimic separați**, pentru leucină (Sestrin2) și arginină(CASTOR1). Ambele sunt prezente abundent în Thot Aminos.
Calea alternativă: leucina → acetil-CoA → acetilarea raptor
Pe lângă axa Sestrin2-GATOR2, există o cale paralelă, descoperită mai recent: **leucina estecatabolizată la acetil-CoA, care acetilează raptor și activează direct mTORC1**, inhibândautofagia. Sursa: Son SM et al., „Leucine regulates autophagy via acetylation of themTORC1 component raptor.” Nature Communications 11:3148 (2020), doi:10.1038/s41467-020-16886-2. Citat: „leucine inhibits autophagy in most cell types, predominantly via itscatabolite acetyl CoA, which drives acetylation of raptor, which activates mTORC1.” Studiularată că, după 4 h de depleție de leucină, nivelurile de LC3-II (markerul de autofagie) cresc;adăugarea a doar **10 µM de leucină este suficientă pentru a re-suprima autofagia și areactiva mTORC1**. Nature
De ce nu izoleucina și valina? (BCAA-urile nu sunt echivalente)
Deși izoleucina și valina sunt și ele aminoacizi cu catenă ramificată (BCAA), **doar leucina**

activează puternic mTORC1. Sestrin2 are afinitate mare pentru leucină, redusă pentruizoleucină și aproape nulă pentru valină. Datele Norton & Layman, replicate apoi dePhillips, Atherton, Wilkinson, arată că leucina singură poate stimula sinteza proteicămusculară până la ~80% din răspunsul produs de un amestec complet de aminoacizi(Norton LE, Layman DK. „Leucine regulates translation initiation of protein synthesis inskeletal muscle after exercise.” J Nutr 136(2):533S–537S, 2006). TTrening

Sumarul mecanic	**Sensor**	**Cale**	**Efect pemTORC1**	**Efect peautofagie**
Aminoacid				
Leucină	Sestrin2 (Kd 20 µM) +acetil-CoA → acetilareraptor	GATOR2 /acetilaredirectă	Activareputernică	Inhibareputernică
Arginină	CASTOR1 (Kd 30 µM) +SLC38A9 lizozomal	GATOR2 /Ragulator	Activare	Inhibare
Izoleucină, Valină	(slab)	—	Slab/indirect	Slab
Glutamină,fenilalanină,treonină	căi indirecte(intermediari, transport)	various	Modest	Modest