
Flavonoids activated signaling pathways of mitochondrial biogenesis

Vias de sinalização da biogênese mitocondrial ativadas pelos Flavonoides

Received: 2023-05-10 | Accepted: 2023-06-01 | Published: 2023-06-14

Ozanildo Vilaça do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5030-8084>

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – PPGBiotec – ICB - Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: ozanildo@bol.com.br

Keicy Siqueira Cavalcante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0009-0006-7396.1437>

Centro de Apoio Multidisciplinar – CAM - Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: keicysiqueira20@gmail.com

Wilham Kelven Batista da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6768-634X>

Centro de Apoio Multidisciplinar – CAM - Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: wilhamkelvin25@gmail.com

Whendel Mesquita do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7556-4423>

Centro de Apoio Multidisciplinar – CAM - Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: whendelmesquita@ufam.edu.br

Spartaco Astolfi Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7556-4423>

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – PPGBiotec – ICB - Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: spartaco.biotec@gmail.com

ABSTRACT

The signaling pathways regulated by mitochondria involve among others, the intrinsic apoptotic pathway, calcium homeostasis and reactive oxygen species signaling, and ATP synthesis. The aim of this review is to narrate the importance of flavanoids (e.g., flavones, flavones, flavonols, flavonols-3-ols, anthocyanidins and isoflavones) in mitochondrial biogenesis. Therefore, the induction of mitochondrial biogenesis can be stimulated by nutrition by stimulating pathways that are responsible for activating certain kinases such as AMPK, p38 MAPK and Sirtuin 1, thereby signaling the expression of PGC-1 α the conductor of mitochondrial biogenesis.

Keywords: Flavanoids; Mitochondria; Biogenesis.

RESUMO

As vias de sinalizações reguladas pelas mitocôndrias envolvem entre outras, a via apoptótica intrínseca, homeostase do cálcio e sinalização de espécies reativas de oxigênio, além da síntese de ATP. O objetivo desta revisão está em narrar a importância dos flavanoides (por exemplo, flavononas, flavonas, flavonóis, flavonóis, flavonóis-3-óis, antocianidinas e isoflavonas) na biogênese mitocondrial. Portanto, a indução da biogênese mitocondrial pode ser estimulada pela nutrição, estimulando as vias que são responsáveis por

ativar certas quinases como a AMPK, p38 MAPK e Sirtuina 1, desta forma sinalizando a expressão do PGC-1 α o maestro da biogênese mitocondrial.

Palavras-chave: Flavonoides; Mitocondrias; Biogênese.

INTRODUÇÃO

Cerca de 9000 flavonoides já foram catalogados em plantas mesmo assim não são consumidas na dieta humana. Além disso, foi demonstrado que o nível de ingestão de flavonoides está relacionado com os riscos diminuídos em uma variedade de doenças não transmissíveis apontado por ensaios pré-clínicos e clínicos epidemiológicos (DUFFEY et al., 2013). Este efeito ficou demonstrado na pesquisa catalogada pôr DO ROCIO SMOLINSKI SAVI et al. (2017), em um estudo observacional analisando flavonoides totais presentes em algumas frutas e hortaliças convencionais e orgânicas (Tabela 01) mais consumidas na região Sul do Brasil, ou seja, a ingestão moderada de flavonoides demonstrou estar inversamente associada a doenças principalmente pelas propriedades antioxidantes.

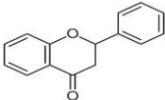
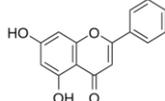
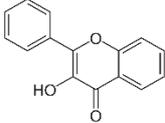
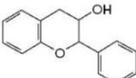
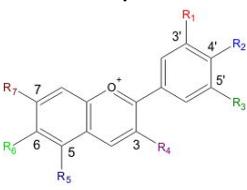
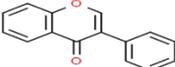
As mitocôndrias são organelas versáteis regulando praticamente todas as funções e metabolismo celulares. O procedimento pelo qual a célula, tecido ou órgãos aumenta a quantidade e volume mitocondrial e estipulado como biogênese mitocondrial (ZOROV et al., 2014).

A biogênese mitocondrial é regulada por fatores de transcrição nucleares específicos. Esses fatores de transcrição são ativados em resposta entre outros pela dieta (figura 1). Em certos ensaios a biogênese mitocondrial foi relacionada com a sinalização do Coativador Alfa do Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma (PGC1 α) (JAMWAL et al., 2020).

A sinalização por Fosforilação ou Desacetilação (AMPK e SIRT1) ativa o PGC-1 α criando uma rede de interação com outros fatores de transcrição, como os NRF1, NRF2 e o receptor relacionado ao estrogênio- α (ERR- α), ambos interagem com o fator de transcrição mitocondrial A (TFAM), que por sua vez opera na transcrição e replicação do DNA mitocondrial (mtDNA), ocasionando a biogênese mitocondrial.

Estudos indicam que entre os flavonoides quercetina presente na cebola tem ação no metabolismo lipídico, tanto em animais quanto em humanos, evitando o acúmulo e aumento na oxidação dos lipídeos nos tecidos. Seus mecanismos de ação ainda não estão totalmente claros, mas acredita-se que a quercetina estimula a biogênese mitocondrial no tecido muscular. Portanto, com mais mitocôndrias, o indivíduo aumenta a oxidação de lipídeos e por consequência um aumento na geração de energia (NIEMAN, 2010). Nesta revisão, o objetivo é descrever a interação dos flavonoides nas vias de modulação e ativação da biogênese mitocondrial.

Tabela 1 – Classe dos flavanoides, fontes de alimentos estrutura química.

| Classe de flavonoide | Composto selecionado | Alimento encontrados | Estrutura química |
|----------------------|---|--|---|
| Flavanonas | Hesperetina Naringenina Escutelareína | Laranjas, limões, uvas, alcachofras, toranja, Yuzi, tangerina, orégano, salsa, aipo, camomila, cacau, maçã, azeitona, pera e damasco. |  |
| Flavonas | Apigenina Baicaleína Luteolina Escutelareína | Salsa, aipo, camomila, cacau, maçã, azeitona, pera, damasco, Planta <i>Scutellaria baicalensis</i> , pimentão, orégano, semente de aipo, salvia tomentosa, tangerinas, laranjas doces e <i>Scutellaria lateriflora</i> . |  |
| Flavonoís | Crisina Kaempferol Miricetina Fisetina Quercetina | Morango, maçã, caqui, uva, cebola. Broto de Papoula tremulas, morango, tomates, cebolas, maçãs, pêssegos e uvas. Kiwis. Alcaparras, sabugueiro, cebola, pimentão, brócolis, uvas e maçã. |  |
| Flavan-3-ol | Catequina Epicatequina Epigallocatequina | Cacau, chá verde, mirtilos, amoras, uva, morango e pêssego. Cacau, chá verde, uvas e vinho tinto. Chá verde, maçãs, ameixas e nozes. |  |
| Antocianidinas | Cianidina Delfinidina Pelargonidina | Chokeberries, sabugueiros, amoras e repolho roxo. Groselhas, mirtilos e uvas. Morangos e rabanetes. |  |
| Isoflavonas | Genisteína Daidzeína Gliciteína | Soja, trevo vermelho e alfafa. Soja e nozes Tofu, <i>kinako</i> , a proteína texturizada (PTS ou “carne” de soja) e o missô. |  |

Fonte: Elaborado pelos Autores (2023)

METODOLOGIA

Os artigos originais desta revisão narrativa foram retirados das bases de dados online *MEDLINE (Pubmed)*, *Scopus* e *Scielo*, através das palavras-chave, "mitocôndria", "biogênese" e seus similares em português. Os critérios de inclusão foram artigos publicados a partir do ano de 2010 a 2022, revisados por pares selecionados de forma que preenchesse a temática específica propostas por essa revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A biogênese mitocondrial é coordenada por fatores específicos de transcrição nuclear. A cascata para expressar a biogênese é iniciada pela ativação do PGC-1 α por fosforilação ou

desacetilação, levando à estimulação de uma série de fatores de transcrição, incluindo NRF1, NRF2 (Fator respiratório nuclear 1 e 2)) e fator α relacionados ao estrogênio (ERR- α) (KONDADI et al., 2019).

O NRF1 regula a transcrição de genes que codificam muitas proteínas mitocondriais, bem como fatores de transcrição responsáveis pela transcrição do mtDNA, incluindo o Fator de Transcrição Mitocondrial A (TFAM) e o Fator de Transcrição Mitocondrial B1(TFB1M). Entretanto existe outros reguladores do PGC-1 α , incluindo a Sirtuína (SIRT1), a Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina 5' (AMPK), a Proteína de Ligação ao Elemento de Resposta cAMP (CREB) e o Fator de Transcrição da Cabeça de Garfo (FOXO1) (CHEN et al., 2018).

Evidências confirmam que quase todas as classes flavonoides presente na dieta ativam a biogênese mitocondrial em diversos ensaios experimentais (figura 01). A maioria desses ensaios, realizados *in vitro* e *in vivo*, demonstram que a regulação central da biogênese mitocondrial é realizada pelo do PGC-1 α . DE Oliveira et al. (2016), demonstraram que as isoflavonas aumentam a biogênese mitocondrial estimulando a expressão de PGC-1 α e a expressão e/ou atividade de SIRT1.

Ademais, vários polifenóis têm o potencial de ativar SIRT1 “*in vitro*”, com a possibilidade de induzir biogênese mitocondrial “*in vivo*” através da desacetilação de PGC-1 α . O Resveratrol (presente em uvas e vinho tinto) é reconhecido por ativar SIRT1 e provocar a desacetilação de PGC-1 α , com a expressão transcricional no fígado e músculo esquelético de camundongos. Recentemente, foram observados os efeitos biogênicos mitocondriais do resveratrol na via SIRT1 / PGC-1 α no fígado, músculo e aorta de camundongos, em modelo *in vitro* de células endoteliais, bem como no coração de ratos transgênicos, essa biogênese mitocondrial é mediada pela ativação da AMPK (proteína quinase AMP), por meio da inibição de fosfodiesterases (PDE), da ATP sintase do complexo III da OXPHOS, ativando e elevando os níveis intracelulares de NAD⁺ e pela desacetilação da fígado quinase B1 (LKB1) (ROBB et al., 2017).

Além da SIRT1, a AMPK é fundamental para os efeitos metabólicos exercidos no organismo pelo resveratrol. Estudos que inibem os efeitos da SIRT1 e da AMPK foram capazes de preservar a biogênese mitocondrial “*in vivo*”. A quercetina e um pigmento encontrado na cebola, vinho tinto, chá verde, maçã, cereja e alcázaras, sendo um flavonoide mais presente na dieta com consumo variando entre 3 a 38 mg diariamente (MARTEL et al., 2019).

Estudos atuais indicam a quercetina atuando na modificação da massa mitocondrial e sua função (FERRARA et al., 2021), pelo aumento na expressão de SIRT1 e PGC1 α e no número de cópias de mtDNA (DE OLIVEIRA et al. 2016). A quercetina se mostrou muito eficaz na indução da biogênese mitocondrial através da ativação SIRT1 e PGC-1 α , com aumento do conteúdo de mtDNA e citocromo C tanto no músculo esquelético quanto no cérebro de camundongos elevando

também a capacidade de resistência física nesses animais tratados com quercetina (NIEMAN et al., 2010; RAYAMAJHI et al., 2013).

Da mesma forma Li et al. (2016) e Liu et al. (2015), observaram *in vitro* que o tratamento com quercetina aumentou o conteúdo de mtDNA e os níveis de expressão de PGC-1 α , NRF-1 e TFAM de maneira dose-dependente, com aumento na atividade do complexo IV OXPHOS.

In vitro Rayamajhi et al. (2013), neste ensaio a quercetina induziu a biogênese mitocondrial em células HepG2 através da expressão do PGC-1 α estimulando o DNA mitocondrial e as proteínas do complexo respiratória (COX IV). Em um estudo experimental, após a utilização da quercetina, houve um aumento na biogênese mitocondrial, por meio da ativação de NRF2, e a oxidação de ácidos graxos em hepatócitos de ratos alimentados com uma dieta rica em gordura, mostrando o seu papel na proteção mitocondrial e na melhora do status energético celular (KIM et al., 2015).

Em ratos C57BL/6 randomizados em quatro grupos: baixa dieta de gordura BG (n = 10), alta dieta com gordura AG (n = 10), alta dieta com gordura suplementada com 17 mg/kg de quercetina AG/ Q (n = 10) e dieta de gordura com extrato de cebola vermelha (CV) AG + CV (n = 10). O objetivo era verificar qual dieta traria melhor termogênese semelhante à produzida pelo exercício, com isso observando se as adaptações geradas pelas dietas nas mitocôndrias poderiam induzir a biogênese mitocondrial. O gasto calórico proporcionado pela atividade diária dos ratos foi medido por calorimetria indireta durante todo o experimento. Após 9 semanas a biópsia do músculo gastrocnêmico e quadríceps foram retirados.

Os resultados indicam que a quercetina e a suplementação com extrato de cebola vermelha (CV) reduziram a gordura gerada pela dita com alto teor de gordura enquanto, o dispêndio de energia foi maior apenas no grupo AG/Q. Embora, o grupo CV e o grupo AG tenham aumentado o número de mitocôndrias, apenas o grupo AG/Q expressou genes relacionados com a complexos IV e V da cadeia respiratória. Indicando que a quercetina teve uma maior participação no desacoplamento das enzimas NADH e FADH favorecendo a maior produção de ATP (HENAGAN et al., 2014).

Esse desacoplamento pode ter sido realizado com ajudar da expressão do PGC-1 α /NRF-1 e TFAM o que pode ter induzido a biogênese das mitocôndrias (LI et al., 2016). Os pesquisadores diante destes resultados concluíram que o grupo AG aumentou a termogênese através do dispêndio energético ocasionado pela atividade física diária, enquanto que os resultados semelhantes foram alcançados pelo grupo AG/Q estava relacionado com a ação dos genes que geram a biogênese mitocondrial (HENAGAN et al., 2015).

A implicação da quercetina na produção da termogênese adaptativa elevaria uma maior captação de energia pela célula muscular aumentando então o dispêndio calórico (CHODARI et al., 2021). Isso possibilitaria o complexo AMPK/proteína quinase B elevar a produção de AMP

como resultado a sinaliza a via da AMPK/SIRT/PGC-1 α proporcionando a biogênese mitocondrial.

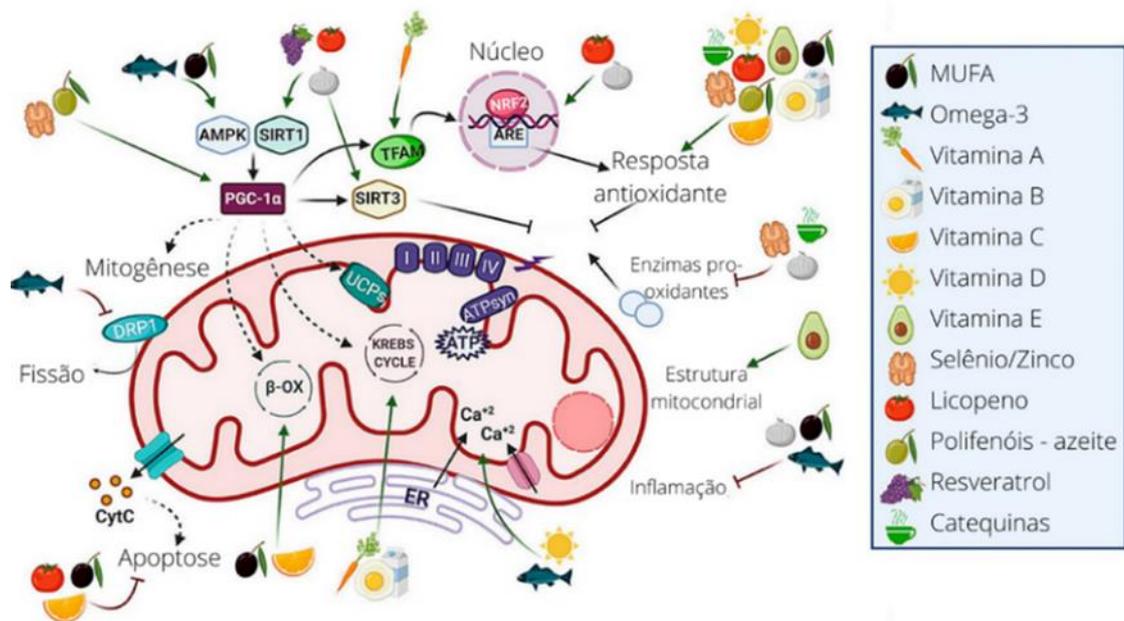
Entretanto, existem pesquisadores que não concordam com esses resultados e argumentam que a quercetina teria quase ou nenhuma atuação sobre o metabolismo dos lipídios, pouco resultado sobre o condicionamento aeróbico com isso, não indução da biogênese mitocondrial (CRAIG et al., 2021).

Contraopondo esses resultados descritos por Craig o pesquisador Nieman et al. (2010), demonstraram que 2 semanas de ingestão de quercetina teve um aumento expressivo nos níveis de RNAm de SIRT1, PGC-1 α , citocromo c oxidase, citrato sintase e o número relativo de cópias de mtDNA em músculos de jovens adultos sedentários. Yoshimo et al. (2015), mostraram através de um experimento utilizando uma linhagem de células musculares murinas C2C12 in vitro que a isoflavona diazina estimula diretamente o promotor TFAM através da cascata PGC-1 α , NRF e SIRT1. Estudos atuais indicam efeitos dependentes de PGC-1 α -, SIRT1-, e/ou AMPK da miricetina e tangeretina na biogênese mitocondrial em músculos esqueléticos murinos e em adipócitos (LEE et al., 2018).

Lone et al. (2016), citam a curcumina como ativadora da proteína quinase dependente de AMP (AMPK) e a PGC1- α , levando a um aumento da expressão gênica de UCP-1, como consequência, o escurecimento do tecido adiposo branco, ao aumento do catabolismo lipídico, do gasto energético e da biogênese mitocondrial.

No trabalho realizado por Ray Hamidie et al. (2015), a combinação de 50 ou 100 mg/kg/dia de curcumina juntamente com o exercício de resistência por 28 dias, aumentou a fosforilação da AMPK, a expressão de sirtuína 1 (SIRT-1) e a desacetilação da PGC-1 α , o que culminou em aumento da expressão de subunidades do complexo IV da cadeia de transporte de elétrons (CTE), número de cópias do DNA mitocondrial (mtDNA) e atividade da enzima citrato sintase (CS) nos músculos gastrocnêmico e sóleo de ratos.

Figura 1 – Ação dos flavonoides e antioxidantes encontrados na dieta



Fonte: Adaptado de GARCÍA, Francesc Josep et al. Nutrition, Bioenergetics, and Metabolic Syndrome. Nutrients, v. 12, n. 9, p. 2785, 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12092785> cms/files/204018/1617647415Simple_Pharma_-_Ebook_-_mitochondria.pdf (d335luupugsy2.cloudfront.net)

No estudo de Negrette-Guzmán et al. (2015), utilizando ratas wistar os autores observaram após a ingestão da curcumina, houve maior ativação de PGC-1α e translocação nuclear de Fator Respiratório Nuclear 2 (NRF-2), levando a manutenção das funções mitocondriais e da biogênese.

As pimentas vermelhas pertencem ao gênero *Capsicum* liga-se alostericamente ao receptor de potencial transitório vaniloide 1 (TRPV-1), alterando as suas propriedades e o influxo celular de Ca²⁺, o que gera a liberação de catecolaminas (norepinefrina e epinefrina), levando ao escurecimento do tecido adiposo branco (TAB), induzindo a termogênese e a biogênese mitocondrial (STOHS; BADMAEV, 2016).

O gengibre entre outros princípios ativos contém o 6-gingerol e ao 6-shogaol compostos fenólicos como, zingibereno, β-bisaboleno, α-farneseno, β-sesquifelandrona e α-curcumeno e paradol com potencial de ativar os canais TRPV-1 e induzir a termogênese, contribuindo, assim, com o aumento do gasto energético, redução da gordura corporal e o aumento da biogênese mitocondrial (KIM et al., 2016).

Outros polifenóis como o hidroxitirosol, isoflavonas (como daidzeína, genisteína e formononetina) testados em células tubulares renais proximais de coelho, a flavonas (como baicaleína e wogonina) em células do músculo esquelético L6, flavan-3-ol, epigallocatequina-3-galato em fibroblastos de pele, como também o chá verde foram descritos no aumento do

conteúdo de mtDNA, bem como nos níveis de mRNA e proteínas de PGC-1 α , das proteínas do complexo IV da OXPHOS aumentando com isso, a eficiência e o controle da biogênese mitocondrial (REHMAN et al., 2014).

Ademais, a erva-mate (*Ilex paraguariensis*), uma das plantas mais consumidas na América do Sul, rica em polifenóis aumentou o conteúdo de mtDNA em células C2C12 musculares e em camundongos obesos alimentados com HFD e erva-mate aumentou o gasto de energia no músculo esquelético e no tecido adiposo marrom (DOS SANTOS et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A proposta desta revisão foi de levantar evidências dos eventos moleculares relevantes relacionados às adaptações vindas dos flavonoides na biogênese mitocondrial. Desta forma, a indução da biogênese mitocondrial vindas do consumo de flavonoides e de estímulo metabólico da dieta, podem sinalizar as vias que são responsáveis que ativam certas kinases como a AMPK, p38 MAPK e Sirtuina 1 com isso, gerando a expressão do PGC-1 α o maestro da biogênese mitocondrial.

Foram achadas informações indicando que a classe de flavonoides intensifica a expressão do PGC-1 α . É importante observar também o papel das estratégias nutricionais utilizando os fitoquímicos, ou seja, o indivíduo que ingerem os compostos fenólicos como o flavonoide quercetina atuam na modificação da massa mitocondrial e sua função com isso intensificam a expressão do PGC-1 α . Finalmente, ainda existem muitos aspectos da sinalização mitocondrial associados a nutrição que permanecem indefinidos. Portanto, pesquisas futuras possam estabelecer quais os mecanismos ou os biomarcadores seriam capazes de regular ou controlar essa sinalização para que ocorra a biogênese mitocondrial induzidas pela nutrição, sejam estabelecidas em breve.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas – FAPEAM e o Programa de Pós-graduação em Biotecnologia/UFAM – PPGBiotec.

REFERÊNCIAS

CHEN, Dan et al. A high-fat diet impairs mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, and the respiratory chain complex in rat myocardial tissues. **Journal of cellular biochemistry**, v. 119, n. 11, p. 9602-9602, 2018.

CRAIG, D. M.; ASHCROFT, S. P.; BELEW, M. Y.; STOCKS, B.; CURRELL, K.; BAAR, K.; PHILP, A. Utilizing small nutrient compounds as enhancers of exercise-induced mitochondrial biogenesis. **Frontiers in physiology**, 6, 296, 2015.

DE OLIVEIRA, M. R.; NABAVI, S. M.; BRAIDY, N.; SETZER, W. N.; AHMED, T.; NABAVI, S. F. Quercetin and the mitochondria: a mechanistic view. **Biotechnology advances**, 34(5), 532-549, 2016.

DO ROCIO SMOLINSKI SAVI, Patrícia et al. Análise de flavonoides totais presentes em algumas frutas e hortaliças convencionais e orgânicas mais consumidas na região Sul do Brasil. **Demetra: Food, Nutrition & Health/Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 12, n. 1, 2017.

DOS SANTOS, T.W.; MIRANDA, J.; TEIXEIRA, L.; AIASTUI, A.; MATHEU, A.; GAMBERO, A.; PORTILLO, M.P.; RIBEIRO, M.L. Yerba mate stimulates mitochondrial biogenesis and thermogenesis in high-fat-diet-induced obese mice. **Mol. Nutr. Food Res.** e1800142, 2018.

DUFFE, KJ.; SUTHERLAND, L.A. Adult cranberry beverage consumers have healthier macronutrient intakes and measures of body composition compared to non-consumers: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2008. **Nutrients**, 5(12):4938-49, 2013.

EFRAIM, P.; ALVES, A.B.; JARDIM D.C.P. Revisão: polifenóis em cacau e derivados: teores, fatores de variação e efeitos na saúde. **Braz J Food Technol.** 14(3):181-201. 2011.<http://dx.doi.org/10.4260/BJFT201114030002>.

FERRARA, L.; JOKSIMOVIC, M.; D'ANGELO, S. Modulation of mitochondrial biogenesis: Action of physical activity and phytochemicals. **Journal of Physical Education and Sport**, 21(1), 425-433, 2012.

HENAGAN, T. M.; CEFALU, W. T.; RIBNICKY, D. M.; NOLAND, R. C.; DUNVILLE, K.; CAMPBELL, W. W.; MORRISON, C. D. In vivo effects of dietary quercetin and quercetin-rich red onion extract on skeletal muscle mitochondria, metabolism, and insulin sensitivity. **Genes & nutrition**, 10(1), 2.2015.

JAMWAL, S.; BLACKBURN, J. K.; ELSWORTH, J. D. PPAR γ /PGC1 α signaling as a potential therapeutic target for mitochondrial biogenesis in neurodegenerative disorders. **Pharmacology & Therapeutics**, 219, 107705, 2021.

KIM, C. S.; KWON, Y.; CHOE, S. Y.; HONG, S. M.; YOO, H.; GOTO, T.; YU, R. Quercetin reduces obesity-induced hepatosteatosis by enhancing mitochondrial oxidative metabolism via heme oxygenase-1. **Nutrition & Metabolism**, 12(1), 1-9, 2015.

KIM, Y.S.; HONG, C.; LEE, S.W. Effects of ginger and its pungent constituents on transient receptor potential channels. **Int J Mol Med**; 38 (6): 1905-1914, 2016.

KONDADI, A. K.; ANAND, R.; REICHERT, A. S. Functional interplay between cristae biogenesis, mitochondrial dynamics and mitochondrial DNA integrity. **International journal of molecular sciences**, 20(17), 4311, 2019.

LEE, MAK-SOON.; KIM, YANGHA. Effects of isorhamnetin on adipocyte mitochondrial biogenesis and AMPK activation. **Molecules**, v. 23, n. 8, p. 1853, 2018.

LI, X.; WANG, H.; GAO, Y.; LI, L.; TANG, C.; WEN, G.; ZHOU, Y.; ZHOU, M.; MAO, L.; FAN, Y. Protective effects of quercetin on mitochondrial biogenesis in experimental traumatic brain injury via the nrf2 signaling pathway. **PLoS ONE** ,11, e0164237,2016.

LONE, J.; CHOI, J. H.; KIM, S. W.; YUN, J. W. Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. **The journal of nutritional biochemistry**, 27, 193-202, 2016.

MARTEL, J.; OJCIUS, D. M.; KO, Y. F.; KE, P. Y.; WU, C. Y.; PENG, H. H.; YOUNG, J. D. Hormetic effects of phytochemicals on health and longevity. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, 30(6), 335-346, 2019.

MORAES, Giovanna Vizzaccaro et al. Potencial antioxidante dos flavonoides e aplicações terapêuticas. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e238111436225-e238111436225, 2022.

NEGRETTE-GUZMÁN, M.; GARCÍA-NIÑO, W.R.; TAPIA, E. Curcumin attenuates gentamicin-induced kidney mitochondrial alterations: possible role of a mitochondrial biogenesis mechanism. **Evid Based Complement Alternat Med**; 917435, 2015.

NIEMAN, D. C. Quercetin's bioactive effects in human athletes. **Current Topics in Nutraceutical Research**, vol. 8, n. 1, pp. 33-44, 2010.

NIEMAN, David C. et al. Quercetin's influence on exercise performance and muscle mitochondrial biogenesis. **Med Sci Sports Exerc**, v. 42, n. 2, p. 338-45, 2010.

RAY HAMIDIE, R.D.; YAMADA, T.; ISHIZAWA, R. Curcumin treatment enhances the effect of exercise on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by increasing cAMP levels. **Metabolism**; 64 (10): 1334-47, 2015.

RAYAMAJHI, N.; KIM, S. K.; GO, H.; JOE, Y.; CALLAWAY, Z.; KANG, J. G.; CHUNG, H. T. Quercetin induces mitochondrial biogenesis through activation of HO-1 in HepG2 cells. **Oxidative medicine and cellular longevity**, 2013.

RAYAMAJHI, N.; KIM, S. K.; GO, H.; JOE, Y.; CALLAWAY, Z.; KANG, J.-G.; RYTER, S.W.; CHUNG, H.T. Quercetin induces mitochondrial biogenesis through activation of ho-1 in hepg2 cells. **Oxid. Med. Cell. Longev**. 154279, 2013.

RAYAMAJHI, Nabin et al. Quercetin induces mitochondrial biogenesis through activation of HO-1 in HepG2 cells. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v, 2013.

REHMAN, H.; KRISHNASAMY, Y.; HAQUE, K.; THURMAN, R.G.; LEMASTERS, J.J.; SCHNELLMANN, R.G.; ZHONG, Z. Green tea polyphenols stimulate mitochondrial biogenesis and improve renal function after chronic cyclosporin a treatment in rats. **PLoS ONE**, 8, e6502, 2014.

ROBB, E.L.; MORADI, F.; MADDALENA, L.A.; VALENTE, A.J.F.; FONSECA, J.; STUART, J.A. Resveratrol stimulates mitochondrial fusion by a mechanism requiring mitofusin-2. **Biochem. Biophys. Res. Commun**. 485, 249–254, 2017.

STOHS, S.J.; BADMAEV, V. A Review of natural stimulant and non-stimulant thermogenic agents. **Phytother Res**; 30 (5): 732-40, 2016.

YOSHINO, Makiko et al. Dietary isoflavone daidzein promotes Tfam expression that increases mitochondrial biogenesis in C2C12 muscle cells. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 26, n. 11, p. 1193-1199, 2015.

ZOROV, D.B.; JUHASZOVA, M.; SOLLITT, S.J. Espécies mitocondriais reativas de oxigênio (ROS) e liberação de ROS induzida por ROS. **Physiological reviews**, 94 (3), 909-950, 2014.