



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**INHIBICIÓN DE LA ACTIVACIÓN PLAQUETARIA POR DERIVADOS DE
HIDROQUINONAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO
EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

AUTOR: MATÍAS LILLO LETELIER

PROFESOR GUÍA: T.M. Dr. EDUARDO FUENTES QUINTEROS

TALCA, CHILE

2022

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

Dedicatoria

*El mundo se ve distinto desde los ojos de quien posee más manos disponibles;
a mi familia por todos los años de cariño y apoyo incondicional.*

INDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. OBJETIVOS	4
3.1 Objetivo General.....	4
3.2 Objetivos Específicos	4
4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	5
4.1 Título y búsqueda inicial.....	5
4.2 Búsqueda sistemática.....	5
4.3 Rango de años de búsqueda	6
5. MARCO TEÓRICO	7
5.1 Enfermedades Cardiovasculares.	7
5.1.1 Proceso Aterosclerótico.....	9
5.2 Plaquetas.	11
5.2.1 Activación Plaquetaria.....	12
5.2.2 Calcio citosólico.....	14
5.3 Mitocondria Plaquetaria.....	15
5.3.1 Cadena transportadora de electrones y fosforilación oxidativa.....	16
5.3.2 Complejo I proteína transmembrana.....	17
5.3.3 Complejo II proteína transmembrana.....	17
5.3.4 Complejo III proteína transmembrana	18
5.3.5 Complejo IV proteína transmembrana.....	19
5.4 Rol de la mitocondria en la activación plaquetaria.....	20
5.4.2 Apoptosis Plaquetaria.....	20
5.5 Plaquetas y disfunción mitocondrial.....	21
5.5.1 Especies reactivas de oxígeno (ROS) en disfunción mitocondrial.....	22

5.6 Hidroquinonas y compuestos derivados de Hidroquinonas.....	24
5.7 Hidroquinonas y acción mitocondrial	25
5.8 Hidroquinonas en otros tipos celulares.....	26
6. CONCLUSIÓN.....	28
7. BIBLIOGRAFÍA	29

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Gráfica de barras de las tasas de muerte en EEUU producido por las 10 causas más frecuentes. (2)	8
Figura 2. Representación esquemática y resumida de la evolución de la placa aterosclerótica desde etapas iniciales de lesión hasta la placa formada con participación plaquetaria. (6)	10
Figura 3. Representación esquemática y resumida de los receptores plaquetarios y las vías de señalización de la activación plaquetaria. (11)	14

1. RESUMEN

La búsqueda de nuevos compuestos antiplaquetarios es de suma importancia debido a la gran cantidad de morbimortalidad que presentan las enfermedades cardiovasculares donde sus procesos patológicos se asocian con la actividad de diferentes linajes celulares, como ocurre con las plaquetas. Las plaquetas son claves en la hemostasia, es por esto por lo que la alteración de su función o la activación de este componente sanguíneo por un proceso patológico pueden provocar diferentes afecciones dependiendo de a qué nivel o en que sitio se esté afectando. En esta revisión bibliográfica se reclutó información sobre los principales compuestos derivados de hidroquinonas con actividad antiplaquetaria, los cuales actúan a nivel del orgánulo mitocondrial de las plaquetas, con capacidad para ingresar a las mitocondrias y ejecutar una acción antioxidante, además de redox en la cadena transportadora de electrones, lo suficiente para inhibir la activación de las plaquetas.

Palabras claves: Antiagregante plaquetario, derivados de hidroquinonas, mitocondria, cadena transportadora de electrones.

2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, en medio del curso de la pandemia por SARS CoV 2, los esfuerzos están abocados en detener las enfermedades transmisibles, pero la primera causa de muerte en el mundo sigue siendo producto de las enfermedades cardiovasculares. Las enfermedades coronarias, cerebrovasculares, trombosis periféricas son parte, y los estilos de vida sedentaria y la alimentación poco saludable y asociada a enfermedades del metabolismo son factores de riesgo que incrementan las posibilidades de desarrollar una enfermedad cardiovascular, hábitos que se han incrementado durante el transcurso de la pandemia, por la reducción de movilidad por estudio y trabajo a distancia y el aumento de trastornos alimenticios.

Uno de los eventos más comunes que ocurren son los infartos al miocardio, en donde se bloquea un vaso sanguíneo y no permite el paso de oxígeno y nutrientes, acumulándose sustancias tóxicas. Los infartos al miocardio se originan luego de un aumento en el estrés oxidativo y daño endotelial.

Durante el desarrollo de la lesión, son numerosos los procesos que ocurren, pero dentro de los protagonistas se encuentran las plaquetas que mantienen la homeostasis para la función normal de la circulación de la sangre, las cuales actúan deteniendo la pérdida de sangre tras sufrir un daño en el endotelio vascular. Sin embargo, una lesión ocasionada por una condición patológica, como lo son los procesos ateroscleróticos, la plaqueta activa promueve la formación de placas que engrosan la pared capilar y como consecuencia una posible trombosis y la generación de un infarto. Las plaquetas se activan por receptores que forman parte de la inflamación producida, en un reclutamiento celular.

Es por esto que, la búsqueda de nuevos compuestos ya sean naturales o sintéticos que pueden inhibir la activación o la agregación plaquetaria por medio de la síntesis de nuevos fármacos o alimentos ricos en estos compuestos, permita haber nuevas terapias que sean más efectivas y aporten en la búsqueda de alternativas para prevenir infartos.

Los compuestos derivados de hidroquinonas han demostrado tener una acción antiplaquetaria al unirse a los complejos presentes en la cadena transportadora de electrones de las mitocondrias disminuyendo la producción de ATP dentro de la célula.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Identificar los principales compuestos derivados de hidroquinonas y sus mecanismos celulares subyacentes a su actividad antiplaquetaria.

3.2 Objetivos Específicos

1. Identificar los principales compuestos derivados de hidroquinonas que presentan una actividad antiplaquetaria.
2. Describir los mecanismos celulares subyacentes a la inhibición plaquetaria inducida por los compuestos derivados de hidroquinonas.

4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

En este trabajo que se ha realizado una revisión bibliográfica para la metodología de búsqueda, se siguieron los pasos y directrices de la declaración PRISMA. (1)

4.1 Título y búsqueda inicial

Se Inicia determinando el título de la revisión, de forma que, la búsqueda posterior sea acotada a la información que se busca desarrollar. Entonces, se determinó que la revisión es acerca de los compuestos químicos derivados de hidroquinonas con actividad antiplaquetaria. Se realizó un resumen por medio de una búsqueda inicial en buscadores como PUBMED, WEB OF SCIENCE, OPORTUS, con palabras como “platelets”, “hidroquinona”, “mitochondria” y utilizando las herramientas de búsqueda avanzada que permiten los sitios para unir estos conceptos, un ejemplo son el uso de elementos booleanos, OR, AND, NOT. En esta etapa sólo se utilizó OR y AND. El número de resultados fue considerable, pero permitieron centrar la búsqueda a conceptos más específicos. El buscador más utilizado por ser parte de las bases de datos de la biblioteca de la Universidad y porque en el módulo de Memoria se explicó claramente su uso y la utilidad que se le podía dar.

4.2 Búsqueda sistemática

Ya en Marzo de este año 2022, se comenzó la búsqueda con otras herramientas como es el caso de la plataforma mesh de PUBMED, la cual es una base de datos que busca documentos, revistas, papers, libros, de medicina.(2)

Con el código: ("Blood Platelets"[Mesh]) AND ("Hydroquinones/biosynthesis"[Mesh] OR "Hydroquinones/chemical synthesis"[Mesh] OR "Hydroquinones/chemistry"[Mesh] OR "Hydroquinones/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Hydroquinones/pharmacology"[Mesh] OR "Hydroquinones/physiology"[Mesh]) desde el año 2012 al 2022, PUBMED entregó 39 resultados.

("Mitochondria"[Mesh]) AND "Blood Platelets"[Mesh]: 2012-2022 Un total de 236 resultados. En el caso de ScienceDirect con los mismos términos fueron 747 resultados.

4.3 Rango de años de búsqueda

La búsqueda se realizó en un rango de años, que comprenden publicaciones de los últimos 10 años, es decir, desde enero del año 2012 al mes de mayo del 2022.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Enfermedades Cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares, los últimos 20 años han sido la principal causa de muerte en todo el mundo y una barrera importante para el desarrollo humano. A nivel mundial, según lo reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante el año 2000 el número de muertes por enfermedades cardiovasculares era de 2 millones de personas, lo que al año 2020 ha aumentado ese número a casi 9 millones de personas muertas por esta causa. Actualmente el 16% de las muertes anuales en todo el mundo son ocasionadas por Enfermedades Cardiovasculares. Entre ellos, los Infartos al Miocardio (IM) fue la principal causa de las Enfermedades Cardiovasculares (ECV).(3)

En un reporte presentado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC en sus siglas en inglés) a finales del año 2020. Uno de los reportes más recientes de mortalidad en la población del país de los Estados Unidos añade dentro de las causas de muerte el SARS-COV2, a pesar de ser preocupación mundial solo ocupa el tercer puesto como se puede observar en la figura N°1 que muestra las tasas de muertes por cada 100mil habitantes en EE. UU. donde las ECV lideran, seguido por el Cáncer. Situación similar se

presenta en Chile, ya que según el documento elaborado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) indica en su Boletín Estadística Vitales 2019, las dos principales causas de muerte son las ECV y las neoplasias, donde ambas son causantes del 50% de las muertes en Chile.(4,5)

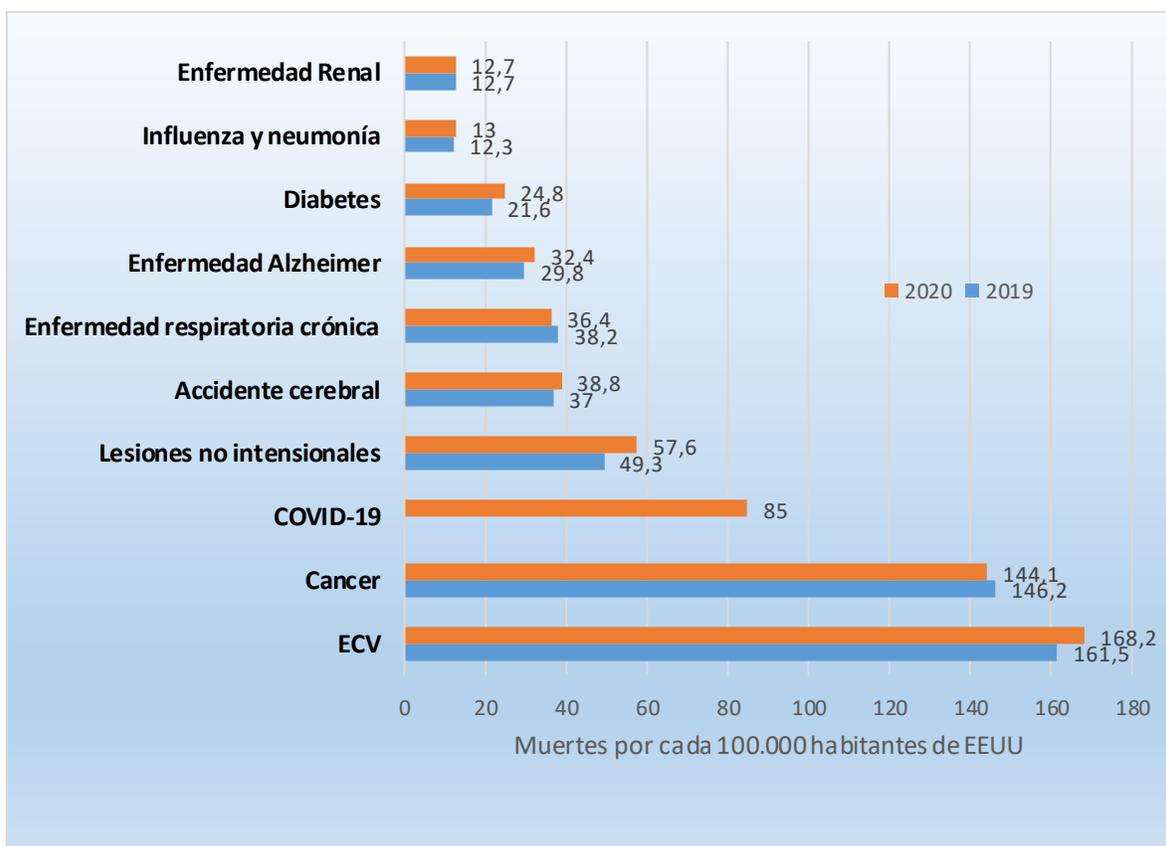


Figura 1. Gráfica de barras de las tasas de muerte en EEUU producido por las 10 causas más frecuentes. Tomado y adaptado de Murphy SL y col., 2020(4)

Las ECV se definen según la OMS como en un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos pudiendo clasificarse en: hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardiaca, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita y miocardiopatías. Los efectos de Las

cardiopatías coronarias suelen atribuirse a los efectos perjudiciales de la lesión I / R. La lesión por isquemia-reperfusión generalmente surge en pacientes que presentan un miocardio con elevación aguda del segmento ST infarto. La insuficiencia cardíaca ocurre en aproximadamente el 22,1% de todos los pacientes con infarto agudo de miocardio y el número de casos aumenta en pacientes con infarto agudo de miocardio previo, desmejorada función renal y sin colocación de un stent. Además, la rotura de la pared ventricular es una Complicación del IM con una tasa de mortalidad del 70% al 90% . (6,7)

5.1.1 Proceso Aterosclerótico

En zonas donde la pared vascular presenta predisposición a las lesiones ateroscleróticas, poseen una permeabilidad aumentada. Trastornos del metabolismo, como la hipercolesterolemia plasmática, se asocia a un aumento de transcitosis (paso de macromoléculas de espacio extracelulares diferentes) de LDL-colesterol (lipoproteína LDL) a través del endotelio vascular, el LDL-col se acumula en el espacio subendotelial gatillando un proceso inflamatorio local, con producción de citoquinas y reclutamiento de macrófagos.(8)

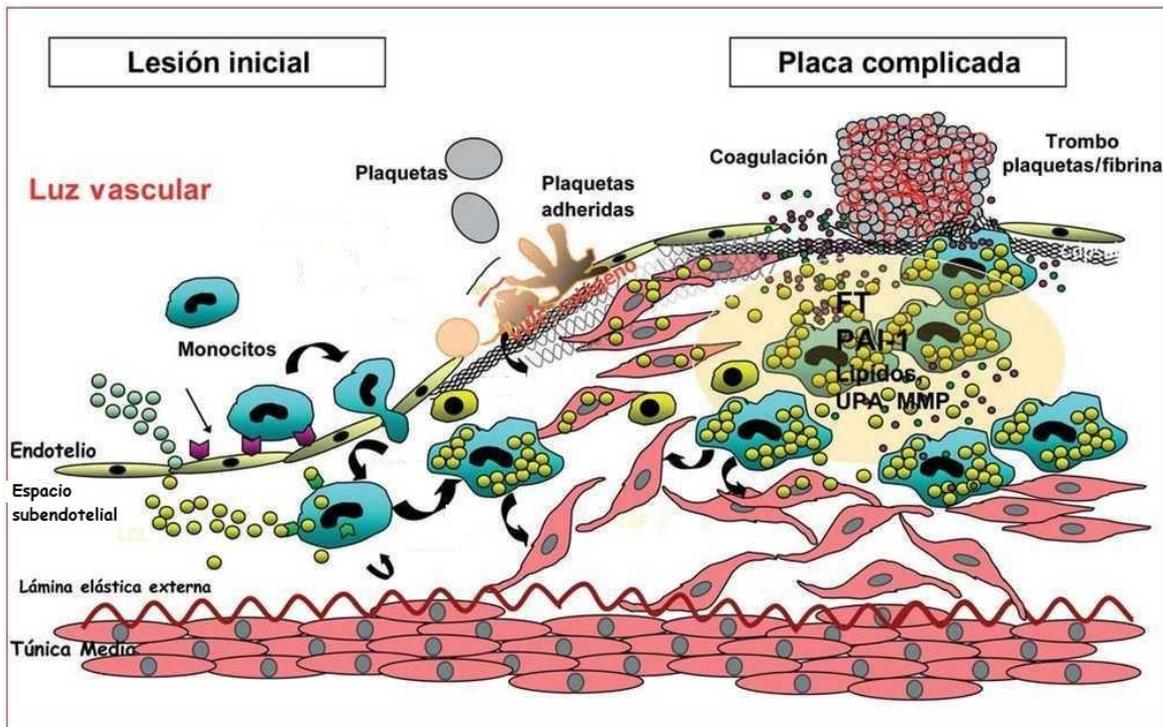


Figura 2. **Representación esquemática y resumida de la evolución de la placa aterosclerótica desde etapas iniciales de lesión hasta la placa formada con participación plaquetaria.** FT: factor tisular; PAI-1: inhibidor del del plasminógeno tipo-1 activado. Tomado y adaptado de Baldimon L y col., 2009(8)

Las lesiones vasculares ateroscleróticas, son el resultado de complejas interacciones entre células inflamatorias, plaquetas, elementos vasculares y lipoproteínas que regulan la expresión de genes y proteínas directamente involucradas en el proceso de remodelado vascular (8)

La disfunción/activación endotelial por sí misma es capaz de inducir la adhesión de las plaquetas a la pared vascular sin la necesidad de exponer superficies más profundas del

vaso (p. ej., matriz vascular) al torrente circulatorio. De hecho, como se ha postulado que los mecanismos moleculares de la activación plaquetaria en las etapas iniciales de la lesión aterosclerótica comprenden, una reducción en los mecanismos implicados en el mantenimiento de las propiedades antitrombóticas, una generación elevada de especies reactivas de oxígeno (ERO) por los factores de riesgo de hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo y diabetes se correlacionan con un mayor número de plaquetas activas circulantes y un aumento de los mediadores protrombóticos y proinflamatorios tanto circulantes como inmovilizados en el endotelio. En este sentido, el endotelio es capaz de secretar grandes cantidades de factor de Von Willebrand (FvW) en respuesta a diversos estímulos inflamatorios, lo que promueve el reclutamiento de plaquetas.(8,9)

5.2 Plaquetas.

Las plaquetas, son piezas nucleares de citoplasma de megacariocitos aproximadamente de 1,5 a 3 mm de diámetro, en reposo presentan una forma discoide. Los principales componentes de las plaquetas son la membrana plasmática, los gránulos, el citoesqueleto y el sistema de membrana interno (los sistemas caniculares abierto y el sistema tubular denso), existen también otras estructuras tales como lisosomas, gránulos de glicógeno y mitocondrias, y ocasionalmente inclusiones de lípidos. La función normal de plaquetas circulantes durante el proceso hemostático es detener la pérdida de sangre después de un traumatismo tisular. En respuesta a una lesión, las plaquetas presentan una secuencia de eventos, incluida la adhesión, activación, secreción y agregación. La función plaquetaria se altera en condiciones patológicas cuando están presentes estímulos protrombóticos, lo que aumenta el riesgo de sufrir eventos agudos asociados con ECV. Durante el IM, se exagera la adhesión de plaquetas al endotelio comprometido debido al aumento del estrés oxidativo local y la reactividad plaquetaria. Esto contribuye a la progresión del daño en conjunto con

la liberación de especies oxidantes, protrombóticas y mediadores derivados de ambas células endoteliales y plaquetas.(6,10)

Dentro de las estructuras plaquetarias los gránulos densos en las plaquetas liberan difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), fosfato inorgánico, polifosfatos, serotonina y calcio, entre otros. La liberación de ADP es esencial como cofactor de la agregación plaquetaria y actúa mediante su interacción con receptores específicos localizados en la superficie plaquetaria. En cambio, los gránulos α son reservorios de proteínas que van desde factores de crecimiento hasta moléculas de adhesión o receptores que utiliza la plaqueta para interactuar con otras células. Entre estos receptores se incluyen las glucoproteínas (GP) Ib y α Ib β 3. Otra de las moléculas de adhesión contenidas en estos gránulos es la P-selectina, que permite la interacción de las plaquetas con las células endoteliales, y ha servido de utilidad para evaluar la activación plaquetaria in vitro, además los gránulos α secretan moléculas de adhesión a los leucocitos y otras células inmunitarias. En los gránulos α hay también moléculas asociadas a la respuesta inflamatoria, como las citocinas.(11)

5.2.1 Activación Plaquetaria

Los receptores plaquetarios coordinan dos procesos claves de la activación plaquetaria: la secreción y la activación de las integrinas. Los miembros de la familia de las Fosfolipasa C (PLC) catalizan la hidrólisis del fosfatidilinositol 4-5 bifosfato (PIP2). PIP2 es uno de los componentes fosfolipídicos de la membrana celular. Su hidrólisis genera diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3). El DAG activa corriente abajo a proteínas kinasas C

(PKC), e IP3 a su receptor presente en las membranas que rodean al sistema tubular denso (reservorios intracelulares de calcio), generando un flujo de calcio hacia el citosol. Tanto el aumento del calcio intracelular y como la activación de PKC serán indispensables para la activación de las integrinas y la secreción plaquetaria. Las isoformas de PLC participan de en diferentes lugares. PLC γ 2 lo hace corriente abajo de los receptores de adhesión GPIbXIV, GPVI y el receptor 2 de tipo lectina C (CLEC-2) (7). PLC β lo hace corriente abajo de los GPCRs y por lo tanto de los agonistas solubles (ADP, TxA2 y trombina). La activación de PLC β es la vía principal de liberación de calcio y activación de PKC, en plaquetas que no están en contacto directo con las proteínas de la matriz extracelular. Las isoformas de PKC identificadas en plaquetas pueden dividirse en tres sub-tipos: - las isoformas convencionales (PKC α , PKC β y PKC γ) que requieren DAG y calcio para lograr una activación completa. La combinación de estudios con modelos de ratones deficientes en las diferentes isoformas, han permitido identificar las diferentes señalizaciones, así como el empleo de inhibidores de amplio espectro, sugieren una serie de roles idénticos y superpuestos de las isoformas de PKC, en la regulación de la secreción de gránulos, la síntesis de TxA2 y la activación de las integrinas.(12)

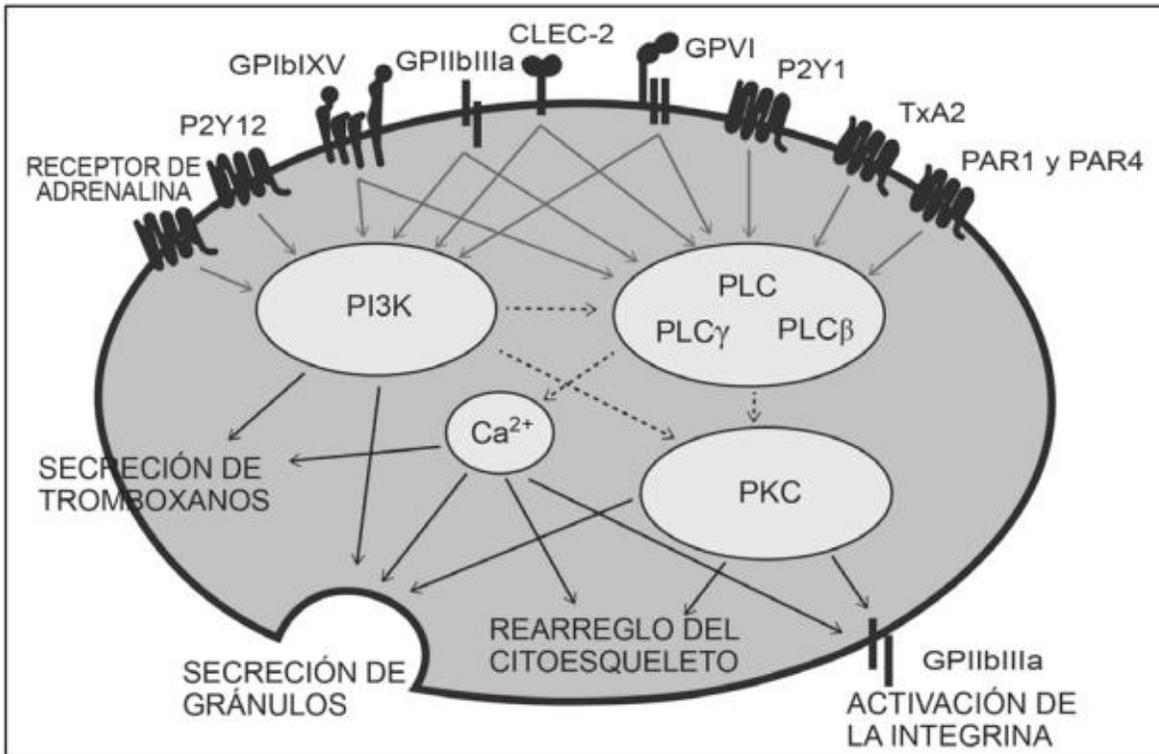


Figura 3. **Representación esquemática y resumida de los receptores plaquetarios y las vías de señalización de la activación plaquetaria.** Los principales receptores de agonistas activan al menos uno de los mediadores de señalización claves de la activación plaquetaria. PLC, PKC o PI3K. Estos nodos de señalización coordinan la secreción de agonistas solubles, la activación de las integrinas y las modificaciones del citoesqueleto. Las fosfolipasas C (PLC), Las proteínas quinasas C (PKC), fosfoinositol-3-quinasa (PI3K). Tomado de Alberto MF y col, 2018, 2009. (13)

5.2.2 Calcio citosólico

Cuando las plaquetas están en reposo, la membrana citoplasmática es relativamente impermeable al Ca²⁺, encontrándose éste en una concentración extracelular 10.000 veces superior a la intracelular. La concentración de Ca²⁺ intraplaquetario es del orden de los

milimolares, aunque en el citosol sea apenas de 100 nM, lo que se traduce en una distribución intracelular no homogénea. La mayor parte del Ca^{2+} se encuentra almacenado en las siguientes estructuras celulares: mitocondrias, gránulos α , gránulos densos, cara interna de la membrana citoplasmática y, principalmente, en el sistema tubular denso. La activación de las plaquetas por la mayoría de los agonistas, probablemente por todos, está acompañada por un aumento de la concentración de Ca^{2+} citoplasmático libre ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) que resulta, no solamente de la redistribución del calcio almacenado en las mencionadas estructuras, sino también de la difusión de Ca^{2+} extracelular hacia el interior de la célula a través de canales específicos para este catión. (14)

5.3 Mitocondria Plaquetaria

El principal papel de las mitocondrias en las células es producir adenosina trifosfato (ATP) con enlaces de fosfato ricos en energía. Ciertamente, el ATP, la fuente de energía para las células, es fundamental para los procesos metabólicos que demandan energía, como la proliferación, la diferenciación y la autofagia. Como el orgánulo metabólicamente más activo, la plaqueta consume mucha energía y, a pesar de que contiene una pequeña cantidad de mitocondrias, la plaqueta tiene una alta tasa de renovación de ATP. Aproximadamente el 60% del ATP se deriva de la glucólisis durante el estado de reposo de las plaquetas, y la fosforilación oxidativa suministra la cantidad restante de 30% a 40% de energía (15,16).

5.3.1 Cadena transportadora de electrones y fosforilación oxidativa

Dentro del proceso de producción de ATP forma parte la cadena de transporte de electrones mitocondrial (CTE) consta de cinco complejos de proteicos integrados en la membrana mitocondrial interna. El ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC) en la matriz mitocondrial suministra NADH y FADH₂ al CTE, cada uno de los cuales dona un par de electrones a la Cadena transportadora de electrones, a través de los Complejos I y II respectivamente. La transferencia de electrones del Complejo I al ciclo Q da como resultado un bombeo neto de 4 protones a través de la membrana interna hacia el espacio intermembrana (EI). Es de destacar que el Complejo II no atraviesa la membrana interna y no participa en la translocación de protones. Los electrones del Complejo I (2 electrones) o del Complejo II (2 electrones uno a la vez) se donan a la ubiquinona (Q) que se reduce a ubiquinol (QH₂). El Ubiquinol es oxidado por el Complejo III permitiendo que un electrón a la vez continúe el viaje a través del citocromo c (c). Por cada electrón transferido al citocromo c, se bombean 2 protones (H⁺) al espacio intermembrana, lo que da como resultado que se bombee 4H⁺ al (EI) por cada par de electrones que se mueva a lo largo del ciclo. El citocromo c transporta electrones al Complejo IV donde el oxígeno molecular actúa como aceptor terminal de electrones y se reduce a agua. La reducción de una molécula de O₂ requiere 4 electrones. La reducción de O₂ a H₂O da como resultado el bombeo de 4 protones al EI, pero se consumen 2 protones en el proceso, lo que genera un total de 2 H⁺ bombeado en el EI en el Complejo IV.(17)

El movimiento de protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana en respuesta a la transferencia de electrones crea una fuerza protón motriz (Δp), que es la concentración de protones (pH) combinada con el gradiente electroquímico de protones conocido como potencial de membrana mitocondrial ($\Delta \Psi$). El potencial de membrana es

disipado por el reingreso de H^+ a la matriz a través del Complejo V, que está acoplado a la producción de ATP a partir de ADP. Por el contrario, la respiración desacoplada debida a la fuga de protones es facilitada por la adenina nucleótido translocasa (ANT) y las proteínas desacopladoras (UCP) y disipa el potencial de membrana a expensas de la producción de ATP.(17)

5.3.2 Complejo I proteína transmembrana

Complejo I (CI). CI, también llamado NADH-ubiquinona oxidoreductasa, es el complejo enzimático de múltiples subunidades más grande de la cadena transportadora de electrones. El papel clave del Complejo I es transferir electrones de la matriz NADH a la ubiquinona, como su nombre lo indica (18).

5.3.3 Complejo II proteína transmembrana

Complejo II (CII)., de nombre succinato deshidrogenasa, es un componente del ciclo de Krebs, así como el CTE, sirviendo como un vínculo entre el metabolismo y la fosforilación oxidativa (OXPHOS). Como una parte del ciclo de Krebs, el Complejo II cataliza la oxidación de succinato fumarato. Este complejo funciona como otro punto de entrada para electrones y los dona desde el succinato a Coenzima Q (CoQ) a través de grupos de FeS, similares al Complejo I. Además, consta de cuatro subunidades. Un total de dos de las subunidades, las proteínas de anclaje de membrana CybL y CybS, son hidrófobos, anclan el complejo a la membrana interna, y contienen el sitio de unión de CoQ. Las otras dos subunidades se encuentran en el lado de la matriz de la membrana interna y contienen el

sitio de unión del sustrato succinato, tres grupos de FeS y una flavoproteína unida covalentemente a un cofactor FAD. Se reduce el FAD a FADH₂ después de recibir electrones del succinato y luego transfiere los electrones a los grupos de FeS. Finalmente, CoQ se reduce a ubiquinol (QH₂) tras obtener los electrones desde los grupos FeS. En su texto, Iverson destaca que este complejo no está acompañado por la translocación de protones (19).

5.3.4 Complejo III proteína transmembrana

Complejo III (CIII). Se conoce comúnmente como un citocromo bcl o complejo citocromo c, o CoQ-citocromo c reductasa y transfiere los electrones transportados por QH₂ al citocromo c. El CIII es un dímero simétrico con 11 subunidades por monómero. Las subunidades catalíticamente activas son el citocromo b (bL y bH), citocromo c1 y un grupo de alto potencial (2Fe-2S) envuelto por una proteína de hierro-azufre. Hay dos CoQ, que funcionan como sitios de unión en ambos extremos del citocromo b incrustados en la membrana interna de las mitocondrias, una de las cuales es el QH₂, sitio de oxidación (Q_o) ubicado en el lado citoplasmático, que es relacionado con el citocromo bL de bajo potencial. El otro es el sitio Q_x, reducción (Q_i) en el lado de la matriz, que está relacionado al citocromo bH de alto potencial. El proceso en el CIII se lleva a cabo mediante el ciclo Q. El ubiquinol (QH₂) se oxida a ubisemiquinona (QH⁻) después de transferir un electrón al grupo (2Fe-2S) y dos protones se liberan simultáneamente en el espacio intermembrana mitocondrial (EI). Las transferencias de un electrón desde el grupo(2Fe-2S) al citocromo c1, desde donde se transfiere al citocromo c, un transportador de electrones móvil. Entonces, el altamente reductivo ubisemiquinona (QH⁻) formada en el sitio de oxidación (Q_o) transfiere rápidamente el segundo electrón al citocromo bL, que a su vez transfiere al citocromo bH en el sitio de reducción Q_i. Citocromo bH reducido transfiere este electrón al CoQ del sitio de reducción Q_i, formando un QH⁻. Para completar el ciclo Q, la segunda molécula QH₂ es oxidado en el sitio de oxidación (Q_o) mientras desplazaba a los otros dos

protones. De manera similar, un electrón se transfiere al grupo (2Fe-2S) y el otro electrón al citocromo bH y finalmente a ubisemiquinona (QH-) del sitio de reducción (Qi) para producir ubiquinol QH₂ (20).

5.3.5 Complejo IV proteína transmembrana

Complejo IV (CIV), también conocido como citocromo c oxidasa, transfiere electrones del citocromo c al electrón terminal aceptor de O₂ para generar H₂O. El CIV consta de 13 subunidades diferentes que contienen cuatro centros metálicos activos redox. Las subunidades I, II, III están codificadas por el ADN mitocondrial y son las subunidades centrales, mientras que las 10 subunidades con código nuclear son las subunidades accesorias. La subunidad I contiene tres de los cuatro cofactores, hemo a y el centro binuclear, que transfiere electrones del hemo al O₂. Las subunidades II y III se encuentran a ambos lados de subunidad I y hay dos cofactores CuA en el lado del espacio intermembrana de la subunidad II. La subunidad III se estabiliza junto a las otras dos proteínas centrales y está principalmente involucrada en el bombeo de protones. Las subunidades con código nuclear participan en la modulación de la actividad fisiológica a través del sitio alostérico de Inhibición del CIV mediada por ATP, que depende de la Relación ATP/ADP. El citocromo c, similar a CoQ, es un transportador de electrones móvil que está débilmente conectado a la superficie externa de la membrana mitocondrial interna por interacciones electrostáticas, lo que permite interactuar con el citocromo c₁ de CIII y aceptar electrones. El citocromo c reducido se mueve a lo largo de la superficie de la membrana e interactúa con la subunidad II del CIV por interacciones electrostáticas, transmitiendo simultáneamente electrones al sitio CuA de la subunidad II, y luego los electrones son transportados desde el grupo hemo al centro binuclear de la subunidad I, donde el O₂ se reduce a H₂O. Un total de cuatro electrones desde el citocromo c se transfieren casi simultáneamente para unir el O₂; ocho protones en total se eliminan de la matriz, de la cual la mitad se utiliza para formar las dos moléculas de agua y los otros

cuatro son bombeados a través de la membrana hacia el espacio intermembrana mitocondrial (EI) (21).

5.4 Rol de la mitocondria en la activación plaquetaria

La activación plaquetaria se inicia con el factor de Von Willebrand que se une a la GPIb α , que forma parte del complejo receptor GPIb-IX-V de la plaqueta, induciendo que miembros de la familia de las cinasas Src fosforilen los sitios ITAM de GPIb α , lo que a su vez atrae a SYK (otro miembro de la familia Src), que fosforila a LAT. La LAT fosforilada recluta a PI3K, que induce la activación de la fosfolipasa C (PLC γ 2) y la proteína kinasa C (PKC), las cuales disparan la liberación de calcio del retículo endoplásmico. El aumento del calcio induce la activación de Rap-1b. La Rap-1b activada atrae a la talina, produciendo la activación de varias integrinas y en consecuencia la agregación plaquetaria. En la siguiente etapa de activación, que podemos llamarla de «amplificación», es dependiente de los agonistas derivados de los gránulos plaquetarios, tales como ADP, tromboxano A₂ (TxA₂), trombina, prostaciclina, serotonina o adrenalina, por mencionar algunos. Dichos agonistas activan a los receptores acoplados a proteínas G, como P2Y1 y P2Y12 (receptores de ADP), PAR1 y PAR4 (receptores de trombina), TP (receptor de TxA₂), 5-hidroxitriptamina (receptor de serotonina) y EP3 (receptor de prostaglandina E₂). Estos receptores permiten la activación de PLC β , que al igual que PLC β 2, tiene por objeto activar a PKC promoviendo el aumento de calcio intracelular y la activación de Rho, lo cual resulta en la activación de las plaquetas y la consecuente secreción de gránulos, aumentando la agregación de estas.

5.4.2 Apoptosis Plaquetaria

Recientemente, un número creciente de trabajos ha demostrado que las mitocondrias en las plaquetas sirven más allá de su papel como proveedores de energía. También, se ha demostrado un papel vital de las mitocondrias en la activación y apoptosis de las plaquetas. Las plaquetas se activan después del tratamiento con peróxido de hidrógeno, y la generación de ERO se considera un segundo mensajero integral en la activación plaquetaria inducida por colágeno. El aumento del potencial de membrana mitocondrial (MMP) está relacionado con el aumento de la producción de ROS en las mitocondrias, y la hiperpolarización de la membrana reduce la cadena de transporte de electrones, lo que da como resultado una fuga de electrones de la cadena seguida de la promoción de la producción de superóxido. Se ha demostrado que los radicales superóxidos tienen un efecto sólido para activar las plaquetas. La activación plaquetaria también está regulada por las mitocondrias a través del nivel de calcio celular, que actúa como un mediador común en la formación de trombos. Después de la activación, aumentan los niveles de calcio citosólico y mitocondrial, lo que afecta la exposición a la fosfatidilserina, y los niveles elevados de ROS y calcio promueven positivamente la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP), que es esencial tanto para la activación plaquetaria como para la apoptosis. Se sugiere un papel crítico para el poro de transición de permeabilidad mitocondrial en la regulación de la activación plaquetaria. Respuestas de activación de plaquetas, incluida la formación de vesículas en la membrana, liberación de gránulos, alto nivel de retención de fibrinógeno, α I**II** β 3 modulación antigénica y bajo nivel de externalización de fosfatidilserina (PS), se observaron después de estimular las plaquetas con trombina y agonista de la glicoproteína VI convulxina o H₂O₂.

5.5 Plaquetas y disfunción mitocondrial

Las mitocondrias son orgánulos intracelulares que albergan cinco complejos de fosforilación oxidativa (complejo I NADH, complejo II succinato, complejo III ubiquinol, complejo IV citocromo c oxidasa y complejo V ATP sintasa). Las mitocondrias son orgánulos celulares que a través de la fosforilación oxidativa generan la energía necesaria (ATP) para mantener el funcionamiento celular.

Dado el papel central de las mitocondrias en la función plaquetaria, la alteración mitocondrial puede contribuir a anomalías plaquetarias. Como ocurre durante el proceso de apoptosis en células nucleadas, disminución del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) se ha observado tanto en la función plaquetaria como en el proceso de senescencia. Trombina, agonista plaquetario fisiológico, mediante generación endógena peróxido de Hidrógeno (H_2O_2) induce la activación y activa eventos apoptóticos, incluyendo translocación mitocondrial de Bid, Bax y Bak, liberación del citocromo c, activación de caspasas-3 y -9, y exposición a fosfatidilserina (PS). Además, la activación temprana de caspasa-3 en plaquetas por trombina es un evento no apoptótico y es necesario para la función plaquetaria (por ejemplo, entrada de calcio). Despolarización se ha demostrado que el potencial transmembrana interno mitocondrial es una clave manifestación bioquímica de la vía intrínseca de la apoptosis en plaquetas anucleadas.(22)

5.5.1 Especies reactivas de oxígeno (ROS) en disfunción mitocondrial

Las ROS son subproductos dentro de las mitocondrias durante el proceso de transferencia de electrones ineficiente a través de la cadena de transporte de electrones (CTE). La producción de ROS aumenta en algunas enfermedades, como los trastornos asociados con la edad, en los que se ha confirmado que la función mitocondrial está disminuida. Se observa que falla bioenergética, inhibiciones enzimáticas, peroxidación de

lípidos, trastornos de la membrana y estrés hiperoxidativo ocurren dentro de las mitocondrias cuando su función se ve afectada. La cadena de transporte de electrones en las mitocondrias es capaz de generar una cantidad significativa de superóxido que se convierte rápidamente en peróxido de hidrógeno por la superóxido dismutasa en las plaquetas. En los seres humanos, más del 90 % del oxígeno es consumido por las mitocondrias y del 1 al 5 % se transforma en superóxido debido a la fuga de electrones en la cadena de transporte de electrones. Múltiples trabajos de investigación han demostrado que la producción de ROS y la hiperpolarización de la membrana en las mitocondrias están asociadas con la activación plaquetaria. Se mostró recientemente que la hiperpolarización y la producción de ROS en las mitocondrias se indujeron después del tratamiento de las plaquetas con zimosina A opsonizada, un activador del sistema del complemento, y el citoesqueleto plaquetario se reorganizó, lo que indica la activación plaquetaria. Sin embargo, el mecanismo específico que subyace a este efecto no está completamente claro, y los objetivos posteriores de ROS deben estudiarse más a fondo. Hasta donde sabemos, la producción exquisita de ROS mitocondriales puede causar una activación patológica de las plaquetas. En consecuencia, los secuestrantes de ROS intracelulares son capaces de activar el metabolismo de la fosfolipasa C y del ácido araquidónico, lo que se ha demostrado que detiene la movilización de calcio, la liberación de ATP y la agregación plaquetaria. Yamagishi reveló que los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo II exhibieron una alta sensibilidad a la activación plaquetaria mediada por colágeno, y la hiperglucemia condujo a la activación de las plaquetas, lo que también podría acelerar la producción de ROS y la hiperpolarización de las mitocondrias; sin embargo, esta sensibilidad anormal inducida por la hiperglucemia debido a la activación podría prevenirse en gran medida mediante los secuestrantes de ROS.

Las ERO también pueden causar daño a la capacidad respiratoria y la expresión de complejos de la cadena respiratoria. Con una generación creciente de ERO, la viabilidad de las plaquetas, el contenido de ATP y la disminución de MMP. Por ejemplo, Wu encontró que la función mitocondrial de las plaquetas estaba alterada tanto en ratas con DM como en

pacientes con DM (caracterizado por un nivel excesivo de ERO), y se observó una menor expresión del contenido de ATP mitocondrial de las plaquetas en los grupos con DM que en los controles normales en su experimento. Esto puede atribuirse al débil desempeño del ciclo de krebs y del sistema de fosforilación oxidativa, que eran esenciales para ejecutar la función mitocondrial. Además, se encontró que la MMP plaquetaria de ratas DM colapsaba después de estar expuestas a niveles altos de glucosa durante 7 días. La disfunción de la cadena de transporte de electrones, especialmente el complejo III, puede reducir la eficiencia de la utilización de oxígeno, lo que conduce a la acumulación de ROS. El aumento de ROS y el daño de la CTE (cadena transportadora de electrones) dificultan el cambio de protones hacia el espacio intermembrana mitocondrial, lo que finalmente provoca una disminución significativa de MMP.

5.6 Hidroquinonas y compuestos derivados de Hidroquinonas.

Compuestos orgánicos aromáticos, del benceno, en combinación con sus metabolitos de benzoquinona, la hidroquinona es responsable de la mielotoxicidad por benceno. Además, la hidroquinona también se encuentra en alimentos y bebidas, como trigo, pan, fruta, café y vino tinto en la forma de hidroquinona libre o glicosilada (arbutina). Se ha utilizado en la preparación cosmética como blanqueador de la piel. La hidroquinona es un xenobiótico soluble en lípidos y se absorbe por la dermis o el tracto respiratorio, aunque su distribución está limitada por una extensa biotransformación. Este compuesto fenólico es espontáneo o enzimáticamente oxidado, produciendo compuestos más reactivos, como 1,4 benzoquinona y semiquinonas. Las enzimas relevantes implicados en el metabolismo de la hidroquinona son la peroxidasa. (23)

Como se ha descrito las Hidroquinonas forma parte de fármacos utilizados para tratamientos dermatológicos, pero los últimos años investigaciones sobre la actividad antioxidante que pueden presentar sobre la mitocondria plaquetaria. Y es que la presencia

de la tríada quinona/semiquinona/hidroquinona es esencial en muchos sistemas redox en biología, lo que permite el movimiento de electrones a través de las mitocondrias. Sin embargo, los compuestos redox quinona/hidroquinona pueden modificarse directamente, a través de un proceso de dos electrones, a través de otros sistemas enzimáticos. También sistemas de quinona/hidroquinona están presentes en otras funciones biológicas importantes como el sistema antioxidante (p. ej., ubiquinona) sistema perteneciente a la cadena transportadora de electrones (CTE). Los potenciales redox mide la tendencia de una molécula a ganar o ceder electrones, siendo parámetros clave en la comprensión de los procesos de transferencia de electrones.(22)

5.7 Hidroquinonas y acción mitocondrial.

Otros mecanismos implican la inhibición de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) a través de la interacción con la cadena de transporte de electrones (CTE). Los compuestos que contienen andamios de hidroquinona ejercen actividades biológicas, algunas de ellas actuando sobre las mitocondrias metabolismo y activación de SIRT 1 y AMPK. A partir de estos estudios previos es que la síntesis de quinonas dirigida, que posean las propiedades de oxidación/reducción, permiten un alto número de compuestos con diversas posibilidades de ejercer su actividad antioxidante al interior de la mitocondria plaquetaria.(22)

En un estudio publicado el año 2020, se propusieron probar diferentes compuestos derivados de la hidroquinona pero sustituida en ortocarbonilo, el cual es una agente desacoplador protonofórico de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) que causa la despolarización de las mitocondrias, disminuyendo tanto los niveles intracelular de adenosín trifosfato (ATP) y NADPH, la relación GSH / GSSG, y ligeramente aumentando a la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) en células cancerosas TA3 / Ha intactas, también inhiben la respiración en la misma línea celular. Al respecto, los

resultados informados por Méndez han demostrado que el ortocarbonilo es quien contiene la estructura de conexión a proteínas de la hidroquinona y cruza eficientemente la membrana mitocondrial, alcanzando la cadena transportadora de electrones (CTE) debido al enlace fuerte de hidrógeno entre el grupo carbonilo y uno de los grupos hidroxilos fenólicos. La relación actividad-estructura de estas hidroquinonas, ha revelado que pequeños cambios estructurales modifican el efecto sobre la fosforilación oxidativa (OXPHOS). Todos estos compuestos exhibieron sus capacidades antioxidantes, donde el enlace de hidrógeno intramolecular es una característica relevante no sólo para la actividad de captación de radicales sino también sobre su potencial de oxidación.(24,25)

Se describió que la hidroquinona, es una sustancia natural antioxidante con usos dermatológicos inhibe la producción de TXA2 y suprime la agregación plaquetaria inducida por el ácido araquidónico (AA). También arbutina, el derivado b-glucósido natural de la hidroquinona inhibe la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas (ADP, AA, colágeno y trombina) y su farmacocinética demostró que se metaboliza rápidamente en un estudio realizado en sangre extraída de ratas. Además, la 2,5-di-(terc-butil)-p-hidroquinona inhibe la agregación plaquetaria estimulado por el receptor activado por proteasa (PAR) -1 o un agonista de PAR-4 de los péptidos (SFLLRN y AYPGKF) y el avarol inhibe la agregación plaquetaria estimulado por AA o un ionóforo de calcio (A23187).(25,26)

5.8 Hidroquinonas en otros tipos celulares

Dentro de otros informes sobre compuestos derivados de hidroquinonas, se han reportado otros compuestos con acción sobre la mitocondria, pero probado en otras poblaciones celulares, como lo informado por Dais S. y su estudio sobre la butilhidroquinona terciaria (tBHQ) donde evalúa su acción antioxidante y anti apoptótica, en células de retina de un modelo de ratón. La butilhidroquinona, es un antioxidante fenólico de grado alimenticio aprobado que se encuentra en aceites, galletas saladas y otros alimentos. Numerosos estudios han demostrado que tBHQ puede reducir los niveles de especies reactivas de oxígeno (ERO) intracelulares, mejorando así la actividad antioxidante de varias células y tejidos. tBHQ es un agonista del factor 2 relacionado con el factor nuclear E2 (Nrf2) que regula al alza la expresión de sus genes antioxidantes aguas abajo y enzimas antioxidantes, incluida la NAD(P)H quinona oxidoreductasa 1 (NQO-1), la enzima de oxigenación del hemo 1 (HO- 1), protegiendo así macromoléculas intracelulares clave como el ADN y las proteínas del daño por estrés oxidativo. Además, tBHQ tiene un efecto protector sobre la disfunción mitocondrial inducida por glutamato, e inhibe la apoptosis mediada por mitocondrias. Los estudios han informado que tBHQ puede usarse potencialmente en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, como enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares y osteoartritis.(27)

6. CONCLUSIÓN.

Los principales compuestos sintetizados, que están siendo evaluados para verificar su actividad antiplaquetaria, fueron el orto-carbonil hidroquinona, el cual posee grupos de unión a proteínas de la membrana mitocondrial con la capacidad de ingresar en el orgánulo y ejecutar su acción antioxidante, a la vez de limitar la producción de ATP por medio de la cadena transportadora de electrones (CTE). Es en la CTE donde por medio de reacciones oxido/reducción evita la formación de especies reactivas del oxígeno, que pueden provocar la disfunción mitocondrial y plaquetaria.

Es importante mencionar que es posible sintetizar y probar un mayor número de compuestos derivados de hidroquinonas, incluso en conjunto de los compuestos ya probados como el orto-carbonil hidroquinona o el compuesto cloro-acilhidroquinona. Estos hallazgos, pueden usarse para un mayor desarrollo de nuevos fármacos en patologías vasculares y trombóticas, cuando las plaquetas están implicadas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA_Spanish.pdf [Internet]. Vol. 135, Medicina Clínica. 2010. p. 507–11. Available from: http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf
2. MeSH Database - PubMed - Biblioguías at Universidad Autónoma de Madrid [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://biblioguias.uam.es/tutoriales/pubmed/meshdatabase>
3. Las 10 principales causas de muerte [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. Murphy SL, Kochanek KD, Xu J, Arias E. Mortality in the United States, 2020 Key findings Data from the National Vital Statistics System. 2020 [cited 2022 Jun 20]; Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
5. Instituto Nacional de Estadística de Chile. Anuario de estadísticas vitales, año 2019. 2021;30. Available from: https://www.ine.cl/docs/default-source/nacimientos-matrimonios-y-defunciones/publicaciones-y-anuarios/anuarios-de-estadisticas-vitales/anuario-de-estadisticas-vitales-2018.pdf?sfvrsn=10e4ed27_5
6. Fuentes E, Moore-Carrasco R, de Andrade Paes AM, Trostchansky A. Role of Platelet Activation and Oxidative Stress in the Evolution of Myocardial Infarction [Internet]. Vol. 24, Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. SAGE Publications Ltd; 2019 [cited 2021 Jun 14]. p. 509–20. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1074248419861437?journalCode=cpta>
7. Guirola DG, Guirola DLG, Farías RCB, Ponce LJP, Castillo JEB del. Tabaco: bases etiopatogénicas de la enfermedad aterosclerótica. Rev Científica Estud Cienfuegos Inmedsur [Internet]. 2020 Apr 13 [cited 2021 Jul 19];3(1):45–52. Available from: <http://www.inmedsur.cfg.sld.cu/index.php/inmedsur/article/view/62>

8. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2022 May 26];62(10):1161–78. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-lipoproteinas-plaquetas-aterotrombosis-articulo-13141803>
9. Massberg S, Grüner S, Konrad I, Garcia Arguinzonis MI, Eigenthaler M, Hemler K, et al. Enhanced in vivo platelet adhesion in vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP)-deficient mice. *Blood* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2022 May 26];103(1):136–42. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/103/1/136/17600/Enhanced-in-vivo-platelet-adhesion-in-vasodilator>
10. Iván Palomo EG, Pereira JG, Palma JB. HEMATOLOGÍA Fisiopatología y Diagnóstico EDITORIAL UNIVERSIDAD DE TALCA COLECCIÓN E-BOOK Serie de libros electrónicos.
11. López Farré A, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2013 Jan 2 [cited 2022 Jun 22];13(SUPPL.2):2–7. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-plaqueta-fisiologia-activacion-inhibicion-articulo-S1131358713700736>
12. Harper MT, Poole AW. Diverse functions of protein kinase C isoforms in platelet activation and thrombus formation. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Jun 22];8(3):454–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002545/>
13. Mf A, Asensio M, Sánchez-Luceros A. Fisiología de la función plaquetaria Physiology of platelet function IV CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH-BLOQUE 2 PLAQUETAS HEMATOLOGÍA Volumen 22 • Número Extraordinario XIII Congreso del Grupo. 2018;
14. La Citometría de Flujo en el Análisis de las Plaquetas: (I) Aspectos Estructurales y Funcionales de las Plaquetas [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000300002
15. Shin YH, Lee SJ, Jung J. Extracellular ATP inhibits Schwann cell dedifferentiation

and proliferation in an ex vivo model of Wallerian degeneration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Jan 11;430(2):852–7.

16. Zharikov S, Shiva S. Platelet mitochondrial function: from regulation of thrombosis to biomarker of disease. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2022 Apr 25];41(1):118–23. Available from: [/biochemsoctrans/article/41/1/118/68141/Platelet-mitochondrial-function-from-regulation-of](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995215/)
17. Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 May 26];37:101674. Available from: [/pmc/articles/PMC7767752/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33111111/)
18. Efremov RG, Sazanov LA. Structure of the membrane domain of respiratory complex I. *Nature* [Internet]. 2011 Aug 25 [cited 2022 Apr 25];476(7361):414–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21822288/>
19. Iverson TM. Catalytic mechanisms of complex II enzymes: a structural perspective. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2013 May [cited 2022 Apr 25];1827(5):648–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995215/>
20. Gao X, Wen X, Esser L, Quinn B, Yu L, Yu CA, et al. Structural basis for the quinone reduction in the bc1 complex: a comparative analysis of crystal structures of mitochondrial cytochrome bc1 with bound substrate and inhibitors at the Qi site. *Biochemistry* [Internet]. 2003 Aug 5 [cited 2022 Apr 25];42(30):9067–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12885240/>
21. Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, Yu Z Bin. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med*. 2019;44(1):3–15.
22. Fuentes M, Araya-Maturana R, Palomo I, Fuentes E. Platelet mitochondrial dysfunction and mitochondria-targeted quinone-and hydroquinone-derivatives: Review on new strategy of antiplatelet activity [Internet]. Vol. 156, *Biochemical Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2018 [cited 2021 Jun 14]. p. 215–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30149016/>

23. Hebeda CB, Pinedo FJ, Vinolo MAR, Curi R, Farsky SHP. Hydroquinone Stimulates Inflammatory Functions in Microvascular Endothelial Cells via NF- κ B Nuclear Activation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Jun 14];109(5):372–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21645265/>
24. Martínez-Cifuentes M, Salazar R, Ramírez-Rodríguez O, Weiss-López B, Araya-Maturana R. Experimental and Theoretical Reduction Potentials of Some Biologically Active ortho-Carbonyl para-Quinones. *Molecules* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Jun 22];22(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375183/>
25. Méndez D, Urra FA, Millas-Vargas JP, Alarcón M, Rodríguez-Lavado J, Palomo I, et al. Synthesis of antiplatelet ortho-carbonyl hydroquinones with differential action on platelet aggregation stimulated by collagen or TRAP-6. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2021 Jun 14];192. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155530/>
26. Amor N Ben, Zbidi H, Bouaziz A, Isaac J, Hernández-Cruz JM, Salido GM, et al. Acidic-store depletion is required for human platelet aggregation. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2022 Jun 22];20(7):511–6. Available from: <https://europepmc.org/article/med/19587585>
27. Dai S, Wang C, Feng L, Zhang C, Zhang W, He Y, et al. Protective activity of tert-butylhydroquinone against oxidative stress and apoptosis induced by glutamate agonists in R28 cells and mice retina. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2022 Jun 22];152:113117. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332222005066>