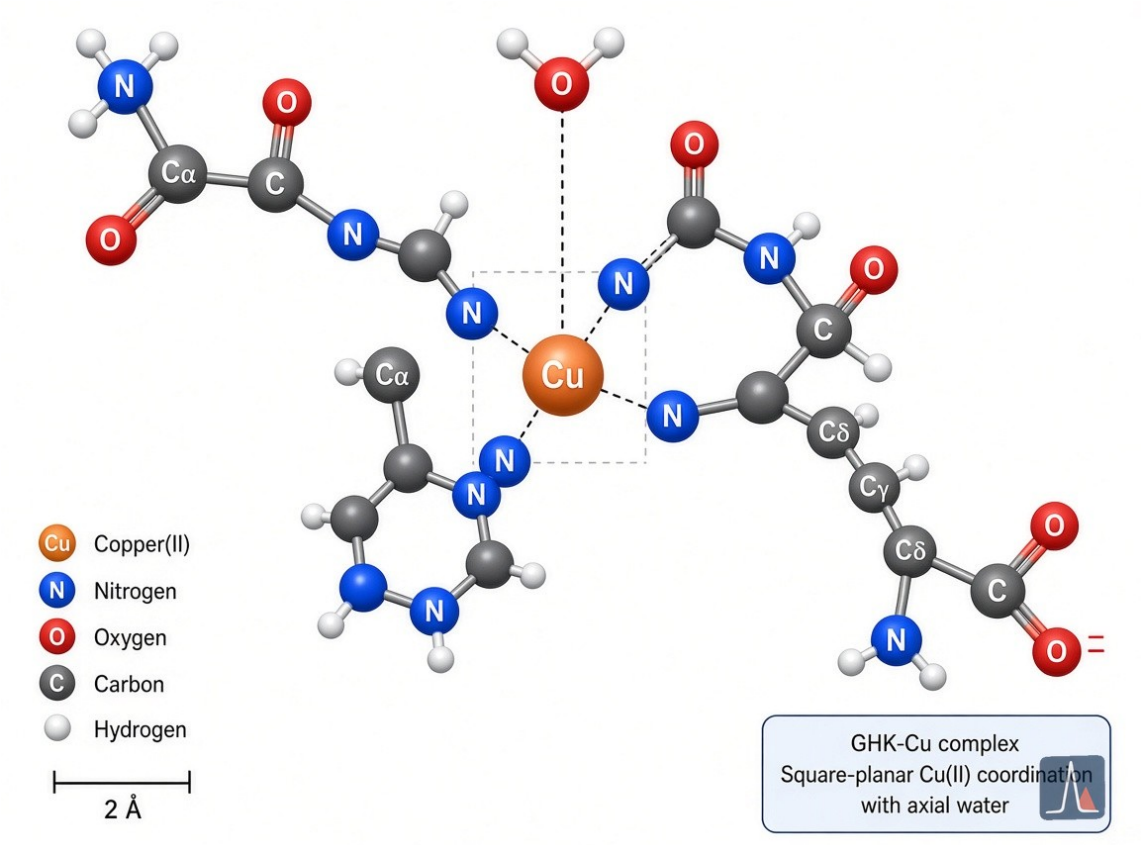
GHK-Cu: identidad química y ensayos publicados

27 de noviembre de 2026

El GHK-Cu es el complejo de cobre(II) del tripéptido glicil-L-histidil-L-lisina (GHK; ligando libre $C_{14}H_{24}N_6O_4$, 340,38 Da; complejo □ $C_{14}H_{23}CuN_6O_4^+$,~403 Da, CAS 89030-95-5). Se suministra exclusivamente como GHK-Cu para

El GHK-Cu (tripéptido de cobre-1, prezatida de cobre) es el complejo 1:1 de cobre(II) del tripéptido endógeno glicil-L-histidil-L-lisina (GHK o Gly-His-Lys). El tripéptido libre tiene la fórmula $C_{14}H_{24}N_6O_4$ y un peso molecular medio de 340,38 Da (CAS 49557-75-7, PubChem CID 73587). El complejo de cobre se representa habitualmente como $C_{14}H_{23}CuN_6O_4^+$ o $C_{14}H_{22}CuN_6O_4$ (PM medio □ 401,9–402,9Da, m/z monoisotópico □ 402,11para la especie de ^{63}Cu, CAS 89030-95-5 para el complejo, PubChem CID 71587328). Se suministra exclusivamente como GHK-Cu solo para investigación de laboratorio. Los materiales de este sitio no son medicamentos ni fármacos. Este resumen describe la identidad química del GHK-Cu y los ensayos publicados empleados para caracterizarlo. Informar de datos analíticos publicados o de resultados de ensayos en humanos no constituye una orientación para utilizar ningún producto de Rierink de ninguna manera.



Estructura molecular del GHK-Cu en la que se destaca la geometría de coordinación 3N1O.

Identidad química y contexto de catálogo

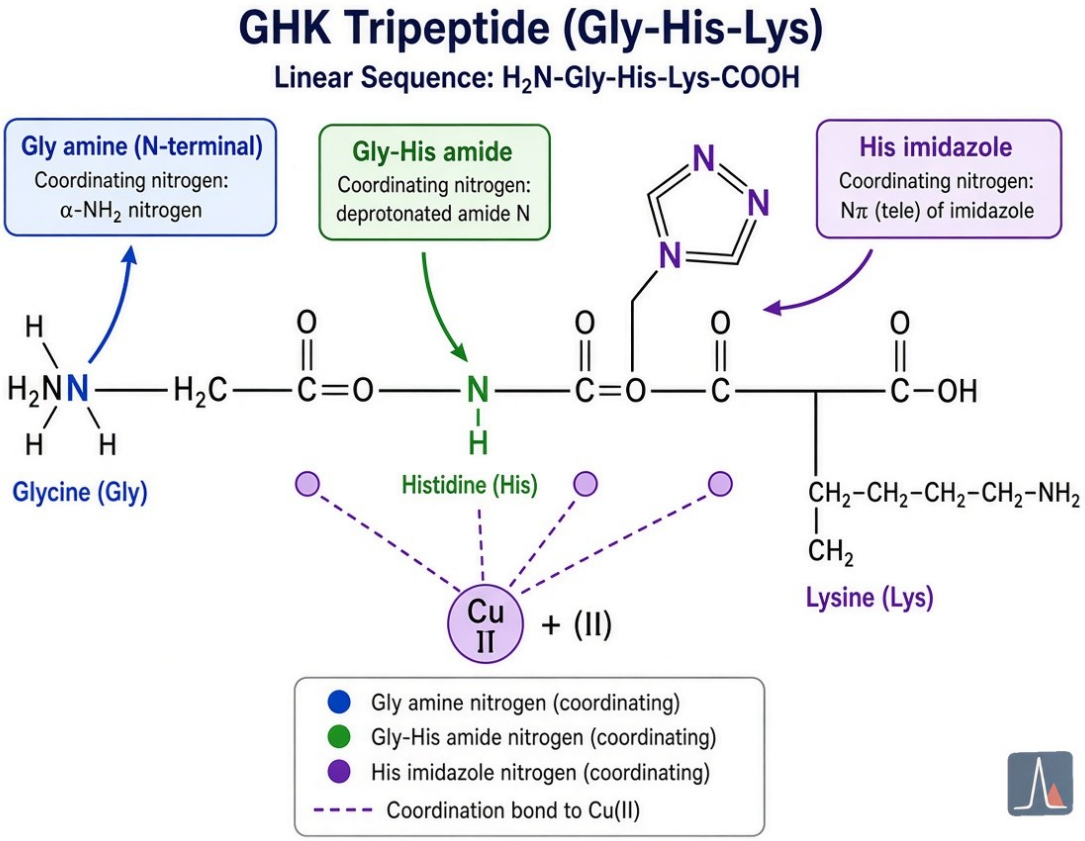
El GHK se aisló por primera vez del plasma humano como factor modulador del crecimiento. La interacción de alta afinidad con el Cu(II) produce un complejo estable de color azul que ha sido

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

objeto de un amplio desarrollo de química de coordinación y de métodos analíticos. En el catálogo de Rierink figura junto a otros péptidos y moléculas pequeñas de investigación estudiados en modelos de remodelación tisular, redox y señalización celular (los compuestos enlazados incluyen glutatión, NAD, SS-31, ARA-290, Dihexa y FOXO4-DRI). El complejo se suministra habitualmente como polvo liofilizado de azul a azul violeta, a menudo como sal de acetato, y es muy hidrófilo (valores de log D de –2,38 a –2,49 entre pH 4,5 y 7,4).

Secuencia primaria, coordinación del cobre y propiedades fisicoquímicas

La secuencia primaria es H-Gly-His-Lys-OH. El cobre(II) se coordina en una geometría predominantemente plano-cuadrada (3N1O) mediante tres átomos de nitrógeno: el nitrógeno α-amino N-terminal de la glicina, el nitrógeno amídico desprotonado del enlace peptídico Gly–His y el nitrógeno Nπ del anillo imidazol de la histidina. El grupo ε-amino de la lisina permanece protonado y disponible a pH fisiológico. En estado sólido, las estructuras de rayos X muestran formas poliméricas o diméricas con puente de oxígeno carboxilato; en disolución acuosa el complejo es predominantemente monomérico, con agua en la cuarta posición ecuatorial y en una posición axial. El color azul intenso característico procede de la transición d–d (λ_máx descrita habitualmente cerca de 605–640 nm a pH neutro). La constante de estabilidad es elevada (log K 16,4), muy superior a la de complejos más sencillos de Gly-His. El compuesto es fácilmente soluble en agua y en vehículos de ácido acético diluido usados con frecuencia en el trabajo de laboratorio con péptidos.



Secuencia primaria y sitios de coordinación del cobre del GHK-Cu.

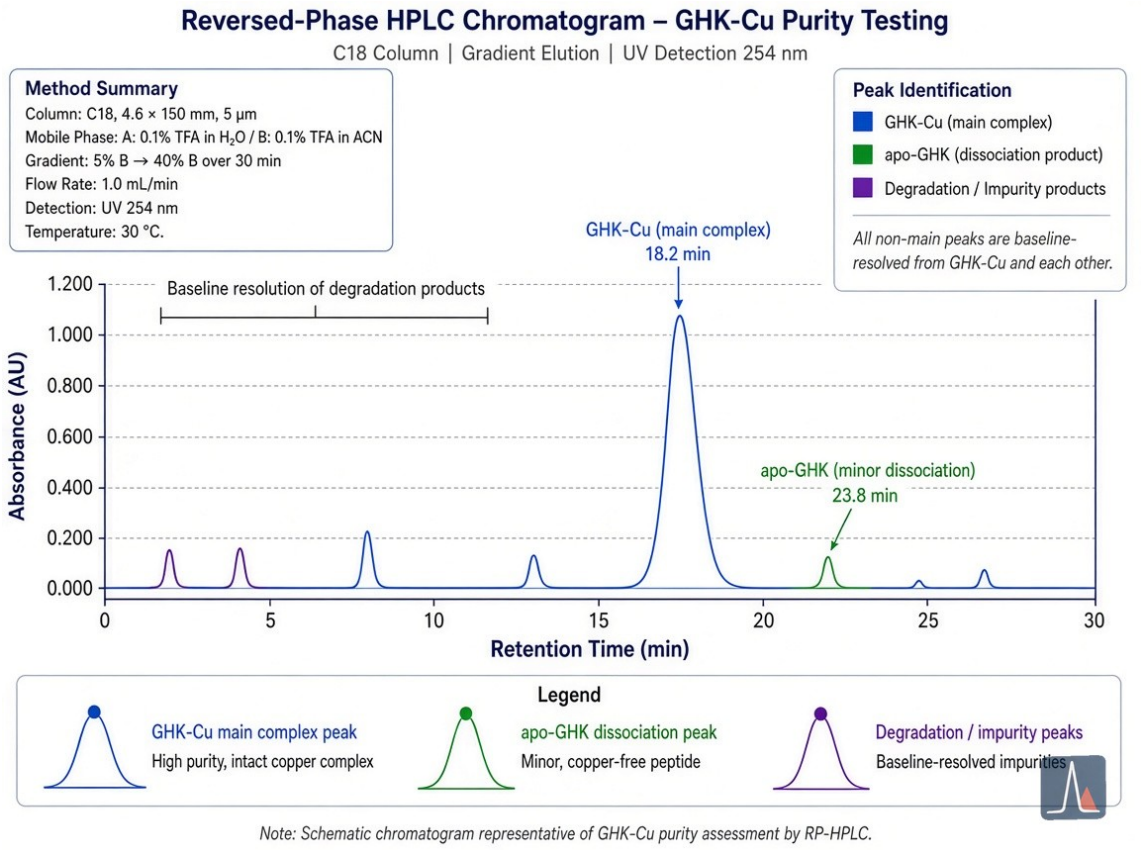
Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

Ensayos cromatográficos publicados de pureza, impurezas y estabilidad

La cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (RP-HPLC) con detección UV (lo más habitual, 210–220 nm o 254 nm) es el método principal de evaluación de la pureza. Los certificados de análisis comerciales informan de forma sistemática de una pureza cromatográfica del 98–99,9+% por normalización de áreas en columnas C18, con gradientes de acetonitrilo–agua que contienen TFA o ácido fórmico. Una observación recurrente es la disociación parcial del complejo en fases móviles ácidas, que produce un pequeño pico adyacente correspondiente al ligando apo-GHK; este comportamiento se señala de forma explícita en varios informes analíticos y no se considera una impureza sintética cuando la identidad se confirma de manera ortogonal.

Badenhorst et al. (2016) describieron un método de RP-HPLC indicador de estabilidad validado. El método cuantificó el GHK (tras la disociación) y demostró una cinética de degradación de primer orden en condiciones de estrés. El péptido fue más susceptible a la escisión hidrolítica bajo estrés básico y oxidativo (peróxido de hidrógeno) y, en menor medida, bajo estrés ácido. De forma inesperada, el GHK-Cu fue estable en agua y en tampones de pH 4,5–7,4 durante al menos dos semanas a 60 °C. La HPLC acoplada a espectrometría de masas identificó tres productos principales de degradación, uno de los cuales era histidina libre. Entre los métodos alternativos o complementarios figuran la cromatografía líquida de interacción hidrófila (HILIC-UV) con tampones de formiato de amonio, columnas de modo mixto (p. ej., Primesep 200) y la detección por dispersión de luz evaporativa. Estos ensayos también se emplean para vigilar sustancias relacionadas, disolventes residuales, contraiones (acetato), contenido de agua (Karl Fischer) y la compatibilidad con excipientes de formulación como los niosomas.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.



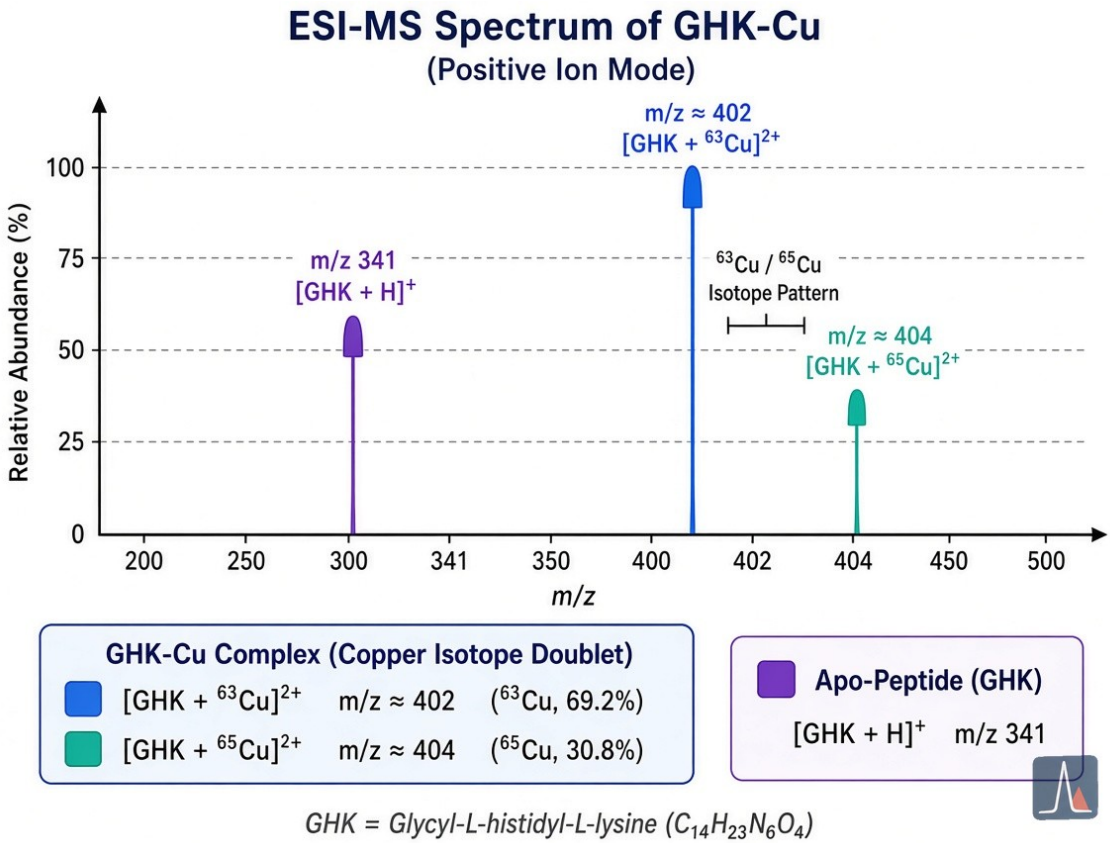
Note: Schematic chromatogram representative of GHK-Cu purity assessment by RP-HPLC.

Perfil representativo de RP-HPLC que ilustra la evaluación de la pureza y el comportamiento de disociación.

Ensayos de espectrometría de masas y confirmación isotópica del cobre

La cromatografía líquida–espectrometría de masas (LC-MS) o la espectrometría de masas de ionización por electrospray directa (ESI-MS) es la base de la confirmación de identidad. Los espectros muestran con frecuencia el péptido apo protonado a m/z 341,2 ($[GHK+H]^+$), porque el complejo se disocia con facilidad en las condiciones habituales de ionización. Cuando se emplean condiciones más suaves o parámetros de fuente específicos, el ion que contiene cobre aparece cerca de m/z 402,1/404,1. El doblete isotópico diagnóstico del cobre en abundancia natural (^{63}Cu:^{65}Cu ≈ relación 69:31, picos separados por 2 Da) aporta una prueba inequívoca de que el cobre está presente en la estequiometría correcta. Las medidas de masa exacta de alta resolución suelen coincidir con la masa monoisotópica esperada con un margen de 5 ppm. La fragmentación MS/MS puede confirmar además la secuencia del tripéptido. Los certificados de análisis casi siempre combinan el resultado de pureza por HPLC con un ensayo de identidad por LC-MS que incluye la firma isotópica del cobre. El análisis elemental (ICP-MS o ICP-OES) se usa con frecuencia en paralelo para cuantificar el contenido total de cobre (intervalo de especificación habitual del 10–16 % en peso, teórico ≈ 15,8% para el complejo anhidro 1:1) y calcular así la ocupación metálica.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.



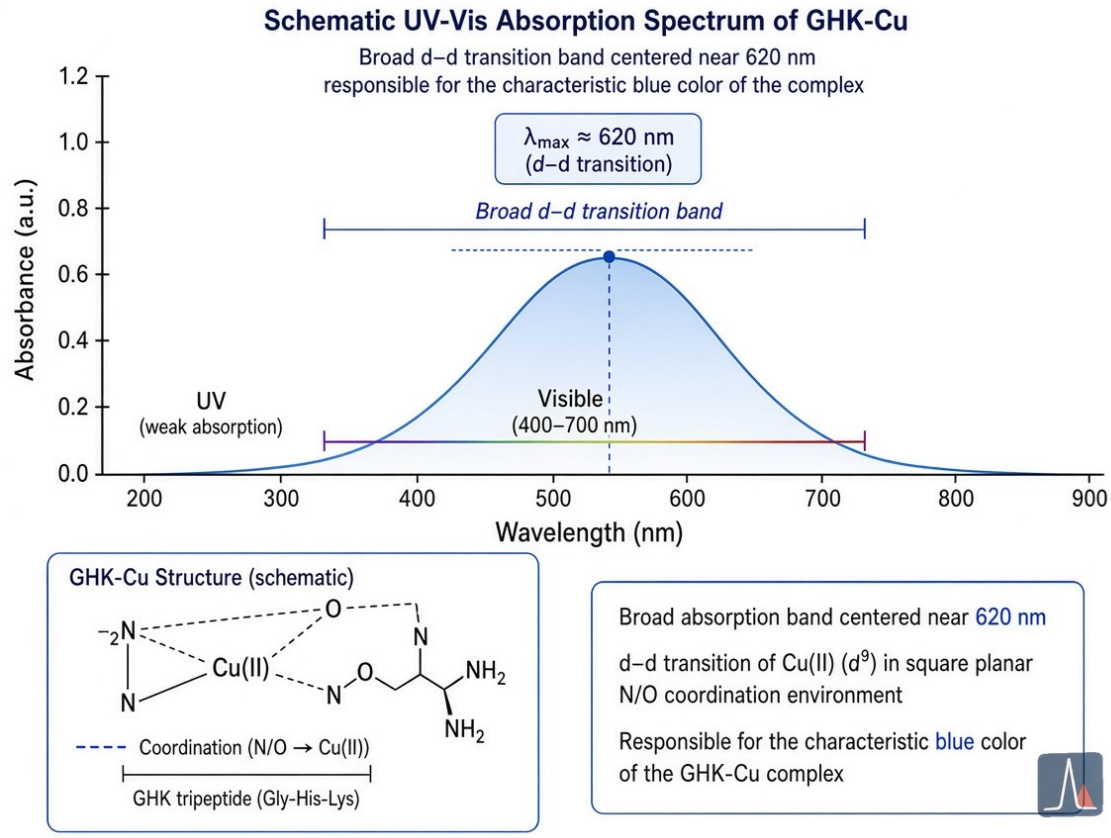
Confirmación por ESI-MS que muestra la firma isotópica diagnóstica del cobre.

Caracterización por UV-Vis, RPE, DC, RMN y métodos biofísicos

El complejo intacto de GHK-Cu presenta una banda ancha de absorción de campo de ligandos (d–d) centrada entre 605 y 640 nm (citada con frecuencia cerca de 606–630 nm a pH 7,4), responsable de su color azul intenso y útil como indicador cómodo y no destructivo de una coordinación adecuada y de la carga de cobre. Esta banda es claramente distinta del espectro del Cu^{2+} acuoso libre ($\lambda_{máx}$ □ 810 nm). Las transiciones de transferencia de carga ligando-metal aparecen en la región ultravioleta (□ 246nm). La espectroscopia de dicroísmo circular (DC) y de resonancia paramagnética electrónica (RPE) se ha usado de forma amplia para cartografiar la especiación dependiente del pH y confirmar la coordinación ecuatorial de 3 nitrógenos (estructura superhiperfina característica en RPE). Un trabajo temprano de Freedman et al. (1982) combinó espectroscopias óptica, de RPE y de modulación de la envolvente del eco de espín electrónico para demostrar que, a pH neutro, la especie dominante es un complejo mononuclear 1:1 con un ligando de nitrógeno imidazólico. Las valoraciones potenciométricas combinadas con detección espectroscópica han definido constantes de estabilidad y diagramas de especiación, y muestran que la especie Cu(GHK) fisiológicamente relevante predomina cerca de pH 7,4. La RMN en disolución se ha empleado en el péptido libre de metal y en análogos diamagnéticos; el Cu(II) paramagnético ensancha las señales del complejo directo. La cristalografía de rayos X (Hureau et al., 2011, y estudios anteriores) aportó la estructura en estado sólido y reveló dímeros o polímeros con puente de oxígeno que se disocian en la especie monomérica en disolución. Estos métodos espectroscópicos y biofísicos ortogonales establecen en conjunto tanto la estructura primaria como la geometría de coordinación precisa exigida

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

para la forma biológicamente relevante del complejo.



Espectro UV-Vis que ilustra la banda d-d diagnóstica del complejo de Cu(II).

Contexto de la evidencia, limitaciones recurrentes e implicaciones de catálogo

La bibliografía analítica sobre el GHK-Cu está consolidada y abarca química de coordinación (potenciometría, RPE, UV-Vis, DC, rayos X), validación de métodos cromatográficos y estudios de estabilidad en estrés. Las referencias primarias incluyen una caracterización espectroscópica detallada (Freedman 1982), estudios de equilibrio y de actividad biológica (Conato 2001), trabajo de preformulación y estabilidad (Badenhorst 2016) y comparaciones estructurales con péptidos relacionados (Hureau 2011). Estos estudios muestran de forma coherente que la caracterización completa exige varias técnicas ortogonales, porque la pureza cromatográfica informa sobre todo del ligando orgánico una vez que se produce la disociación en eluyentes ácidos.

Entre las limitaciones recurrentes figuran la variabilidad entre lotes en la ocupación exacta de cobre y en el contenido de contraión, la sensibilidad del complejo a reductores fuertes o a un pH extremo (que puede despojar el cobre o favorecer la hidrólisis) y el hecho de que las condiciones habituales de RP-HPLC ácida no conservan el metalopéptido intacto. Por ello, un material de catálogo fiable debería ir acompañado de un certificado de análisis que informe de (1) pureza cromatográfica 98%, (2) confirmación por MS que incluya el patrón isotópico del cobre o la coincidencia de masa exacta, (3) absorbancia visible o análisis elemental de cobre para confirmar la coordinación y la estequiometría, (4) contenido de agua y de contraión, y (5) resultados de endotoxinas cuando proceda. Se anima a los usuarios a verificar estos parámetros

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

al recibirlo y a emplear vehículos adecuados (p. ej., ácido acético diluido o agua bacteriostática) para la reconstitución de laboratorio y el almacenamiento a corto plazo, de forma coherente con los datos de estabilidad publicados. Tales prácticas favorecen resultados reproducibles cuando el GHK-Cu se usa como herramienta de investigación junto a compuestos relacionados del catálogo en modelos celulares, bioquímicos o de cultivo tisular.

Fuentes

• Badenhorst T, Svirskis D, Wu Z. Physicochemical characterization of native glycyl-l-histidyl-l-lysine tripeptide for wound healing and anti-aging: a preformulation study for dermal delivery. *Pharm Dev Technol*. 2016;21(2):152-160. doi:10.3109/10837450.2014.979944. PMID: 25384620. (RP-HPLC indicadora de estabilidad, cinética de degradación, identificación por MS de histidina y otros productos, log D, estabilidad en tampón).
• Freedman JH, et al. Structure of the Glycyl-L-histidyl-L-lysine--copper(II) complex in solution. *Biochemistry*. 1982;21(19):4540-4544. doi:10.1021/bi00262a004. PMID: 6291585. (estudios ópticos, de RPE y de eco de espín electrónico que establecen la coordinación en disolución).
• Conato C, et al. Copper complexes of glycyl-histidyl-lysine and two of its synthetic analogues: chemical behaviour and biological activity. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1526(2):199-210. doi:10.1016/s0304-4165(01)00127-1. PMID: 11325542. (potenciometría, calorimetría, UV-Vis, DC, RPE; constantes de estabilidad y especiación).
• Hureau C, et al. X-ray and solution structures of Cu(II) GHK and Cu(II) DAHK complexes: influence on their redox properties. *Inorg Chem*. 2011. (rayos X, RPE, HYSCORE, RMN, comportamiento redox).
• Estudios adicionales de especiación, de complejos ternarios y teóricos (artículos de 2020–2022 sobre UV-Vis/DC/RPE/potenciometría y modelización DFT de la unión). Los ejemplos de certificados de análisis de proveedores combinan de forma sistemática pureza por RP-HPLC-UV, identidad por LC-MS con patrón isotópico del Cu y determinación del contenido de cobre.

Compuestos enlazados: ghk-cu, glutathione, nad, ss-31, ara-290, dihexa, foxo4-dri.

Fuentes

• Physicochemical characterization of native glycyl-l-histidyl-l-lysine tripeptide for wound healing and anti-aging: a preformulation study for dermal delivery, 2016. https://doi.org/10.3109/10837450.2014.979944
• Structure of the Glycyl-L-histidyl-L-lysine--copper(II) complex in solution, 1982. https://doi.org/10.1021/bi00262a004
• Copper complexes of glycyl-histidyl-lysine and two of its synthetic analogues: chemical behaviour and biological activity, 2001. https://doi.org/10.1016/s0304-4165(01)00127-1
• X-ray and solution structures of Cu(II) GHK and Cu(II) DAHK complexes: influence on their redox properties, 2011. https://doi.org/10.1021/ic200969q
• Ternary Cu(II) Complex with GHK Peptide and Cis-Urocanic Acid as a Potential Physiologically Functional Copper Chelate, 2020. https://doi.org/10.3390/ijms21176190

Toda la información y los productos tratados se destinan únicamente a uso de laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad.