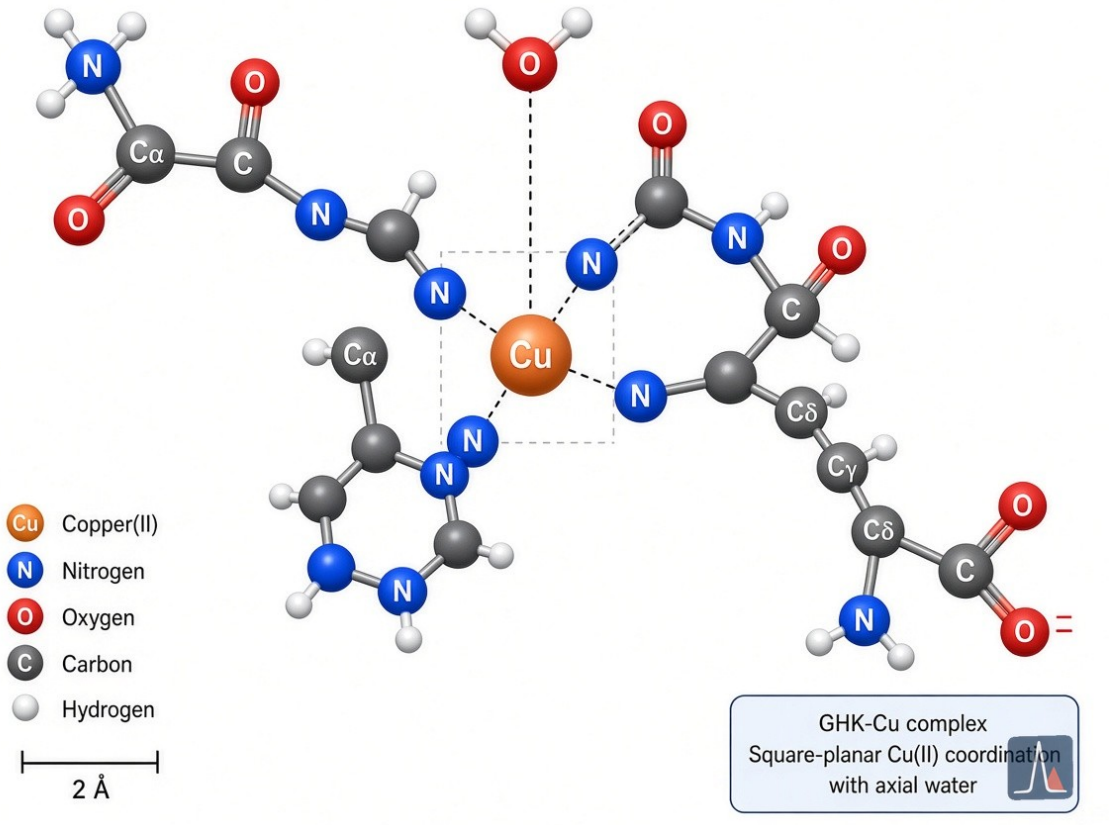
GHK-Cu : identité chimique et essais publiés

27 novembre 2026

Le GHK-Cu est le complexe de cuivre(II) du tripeptide glycyl-L-histidyl-L-lysine (GHK ; ligand libre $C_{14}H_{24}N_6O_4$, 340,38 Da ; complexe $C_{14}H_{23}CuN_6O_4^+$,~403 Da, CAS 89030-95-5). Fourni exclusivement sous forme de GHK-Cu p

Le GHK-Cu (tripeptide de cuivre-1, cuivre de prézatide) est le complexe de cuivre(II) 1:1 du tripeptide endogène glycyl-L-histidyl-L-lysine (GHK ou Gly-His-Lys). Le tripeptide libre a pour formule $C_{14}H_{24}N_6O_4$ et une masse moléculaire moyenne de 340,38 Da (CAS 49557-75-7, PubChem CID 73587). Le complexe de cuivre est couramment représenté par $C_{14}H_{23}CuN_6O_4^+$ ou $C_{14}H_{22}CuN_6O_4$ (masse moléculaire moyenne 401,9–402,9Da, m/z monoisotopique 402,11pour l'espèce ^{63}Cu, CAS 89030-95-5 pour le complexe, PubChem CID 71587328). Il est fourni exclusivement sous forme de GHK-Cu pour la recherche en laboratoire uniquement. Les matériaux présentés sur ce site ne sont ni des médicaments ni des drogues. Cette note résume l'identité chimique du GHK-Cu et les essais publiés utilisés pour le caractériser. Rapporter des données analytiques publiées ou des résultats d'essais chez l'humain ne constitue pas une indication d'utiliser un produit Rierink d'une quelconque manière.



Structure moléculaire du GHK-Cu mettant en évidence la géométrie de coordination 3N1O.

Identité chimique et contexte du catalogue

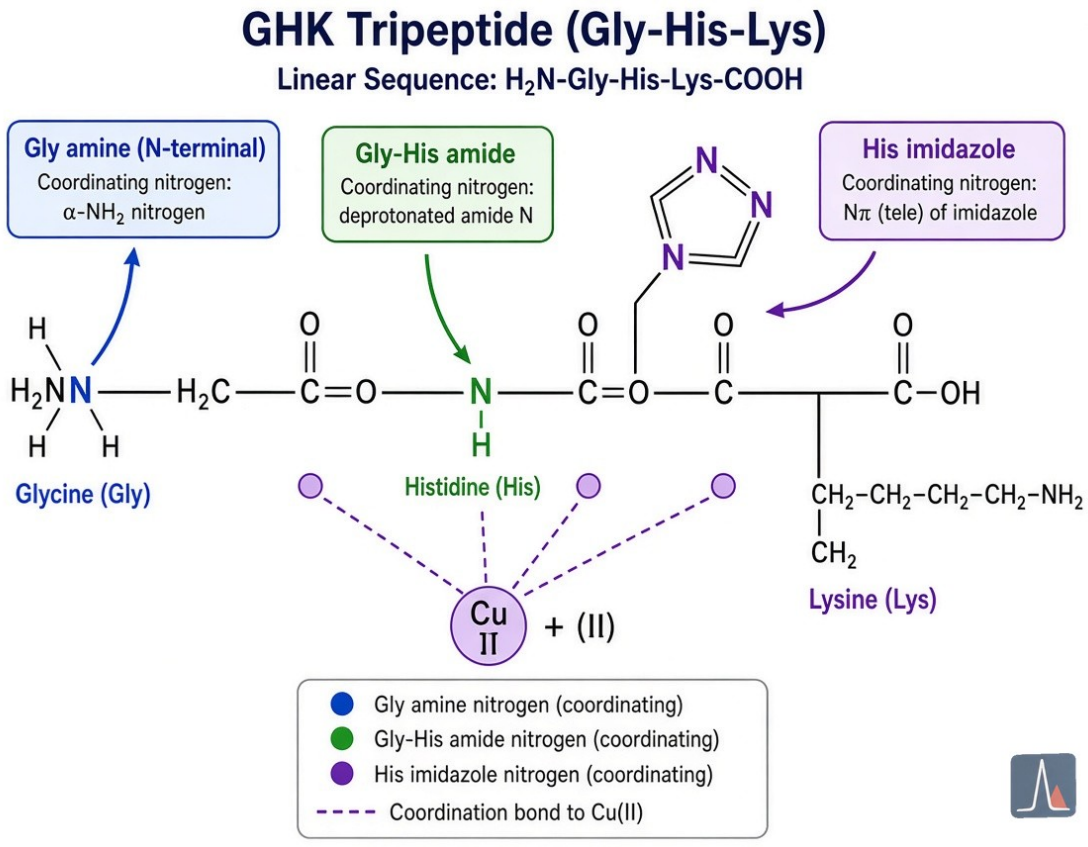
Le GHK a d'abord été isolé du plasma humain en tant que facteur modulateur de la croissance. L'interaction de haute affinité avec Cu(II) produit un complexe stable, de couleur bleue, qui a fait

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

l’objet d’une chimie de coordination et d’un développement de méthodes analytiques étendus. Dans le catalogue Rierink, il figure aux côtés d’autres peptides et petites molécules de recherche étudiés dans des modèles de remodelage tissulaire, de redox et de signalisation cellulaire (les composés liés comprennent le glutathion, le NAD, le SS-31, l’ARA-290, le Dihexa et le FOXO4-DRI). Le complexe est généralement fourni sous forme de poudre lyophilisée bleue à bleu-violet, souvent sous forme de sel acétate, et il est fortement hydrophile (valeurs de log D de –2,38 à –2,49 entre pH 4,5 et 7,4).

Séquence primaire, coordination du cuivre et propriétés physicochimiques

La séquence primaire est H-Gly-His-Lys-OH. Le cuivre(II) est coordonné selon une géométrie principalement plan-carré (3N1O) par trois atomes d’azote : l’azote α-aminé N-terminal de la glycine, l’azote amidique déprotoné de la liaison peptidique Gly–His et l’azote Nπ du cycle imidazole de l’histidine. Le groupe ε-aminé de la lysine reste protoné et disponible au pH physiologique. À l’état solide, les structures aux rayons X montrent des formes polymères ou dimères avec pontage par l’oxygène carboxylate ; en solution aqueuse, le complexe est principalement monomère, l’eau occupant la quatrième position équatoriale et une position axiale. La couleur bleu foncé caractéristique provient de la transition d–d (λ_max généralement rapporté près de 605–640 nm à pH neutre). La constante de stabilité est élevée (log K ≈ 16,4), bien supérieure à celle de complexes Gly-His plus simples. Le composé est facilement soluble dans l’eau et dans les véhicules d’acide acétique dilué couramment utilisés dans le travail de laboratoire sur les peptides.



Séquence primaire et sites de coordination du cuivre du GHK-Cu.

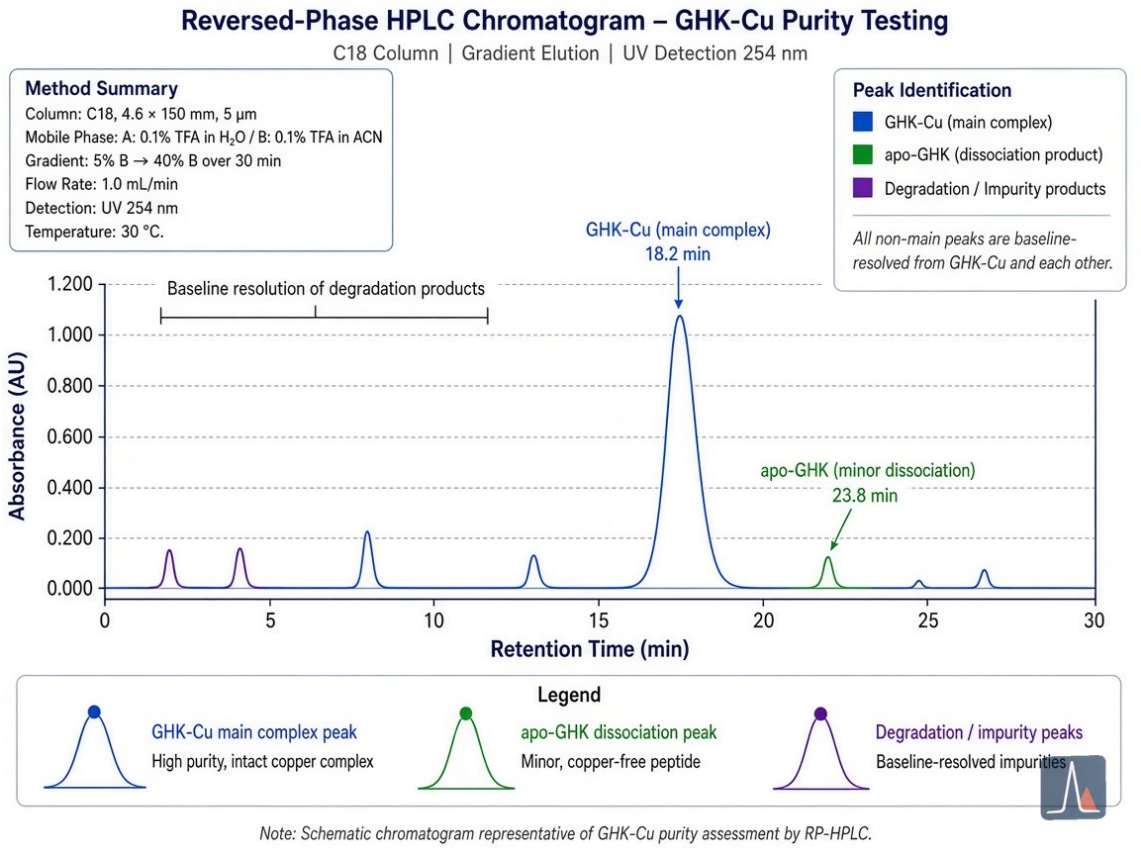
Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

Essais chromatographiques publiés pour la pureté, les impuretés et la stabilité

La chromatographie liquide haute performance en phase inverse (RP-HPLC) avec détection UV (le plus souvent 210–220 nm ou 254 nm) est la méthode principale d'évaluation de la pureté. Les certificats d'analyse commerciaux rapportent couramment une pureté chromatographique de 98–99,9+% par normalisation des aires sur colonnes C18, avec des gradients acétonitrile–eau contenant du TFA ou de l'acide formique. Une observation récurrente est la dissociation partielle du complexe dans les phases mobiles acides, produisant un petit pic adjacent correspondant au ligand apo-GHK ; ce comportement est explicitement noté dans plusieurs rapports analytiques et n'est pas considéré comme une impureté de synthèse lorsque l'identité est confirmée de façon orthogonale.

Une méthode RP-HPLC indicatrice de stabilité, validée, a été décrite par Badenhorst et al. (2016). La méthode quantifiait le GHK (après dissociation) et montrait une cinétique de dégradation du premier ordre dans des conditions de stress. Le peptide était le plus sensible au clivage hydrolytique sous stress basique et oxydant (peroxyde d'hydrogène) et, dans une moindre mesure, sous stress acide. De façon surprenante, le GHK-Cu était stable dans l'eau et dans des tampons de pH 4,5–7,4 pendant au moins deux semaines à 60 °C. La HPLC couplée à la spectrométrie de masse a identifié trois produits de dégradation majeurs, dont l'un était l'histidine libre. Les méthodes alternatives ou complémentaires comprennent la chromatographie liquide d'interaction hydrophile (HILIC-UV) avec des tampons de formiate d'ammonium, des colonnes en mode mixte (par exemple Primesep 200) et la détection par diffusion de lumière évaporative. Ces essais servent aussi à suivre les substances apparentées, les solvants résiduels, les contre-ions (acétate), la teneur en eau (Karl Fischer) et la compatibilité avec des excipients de formulation tels que les niosomes.

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.



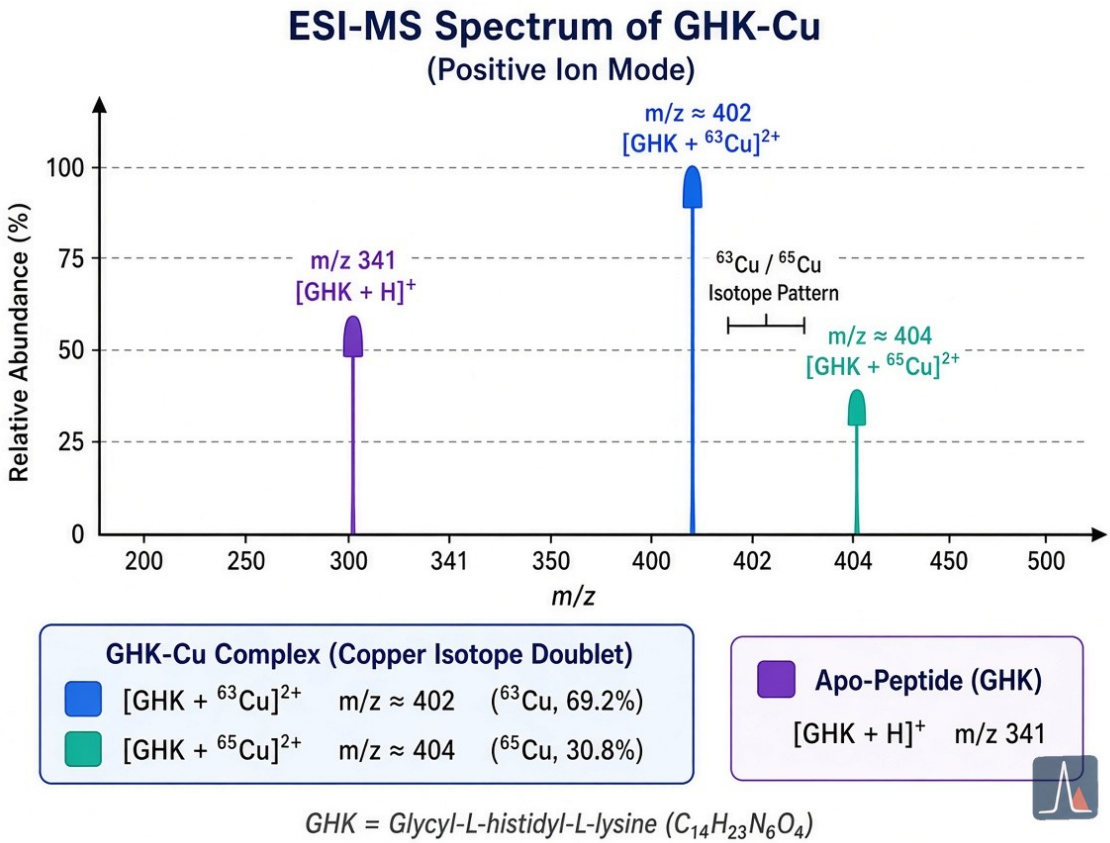
Note: Schematic chromatogram representative of GHK-Cu purity assessment by RP-HPLC.

Profil RP-HPLC représentatif illustrant l’évaluation de la pureté et le comportement de dissociation.

Essais par spectrométrie de masse et confirmation isotopique du cuivre

La chromatographie liquide–spectrométrie de masse (LC-MS) ou la spectrométrie de masse à ionisation par électronébulisation directe (ESI-MS) est la pierre angulaire de la confirmation d’identité. Les spectres montrent couramment le peptide apo protoné à m/z 341,2 ([GHK+H]⁺), car le complexe se dissocie facilement dans les conditions d’ionisation habituelles. Lorsque des conditions plus douces ou des paramètres de source spécifiques sont utilisés, l’ion contenant le cuivre apparaît près de m/z 402,1/404,1. Le doublet isotopique diagnostique du cuivre à l’abondance naturelle (^{63}Cu:^{65}Cu ≈ rapport 69:31, pics séparés de 2 Da) fournit une preuve non ambiguë que le cuivre est présent dans la stœchiométrie correcte. Les mesures de masse exacte à haute résolution correspondent généralement à la masse monoisotopique attendue à moins de 5 ppm près. La fragmentation MS/MS peut confirmer en outre la séquence du tripeptide. Les certificats d’analyse associent presque toujours le résultat de pureté HPLC à un test d’identité LC-MS qui inclut la signature isotopique du cuivre. L’analyse élémentaire (ICP-MS ou ICP-OES) est fréquemment utilisée en parallèle pour quantifier la teneur totale en cuivre (plage de spécification typique 10–16 % en masse, théorique ≈ 15,8% pour le complexe anhydre 1:1) et calculer ainsi l’occupation métallique.

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.



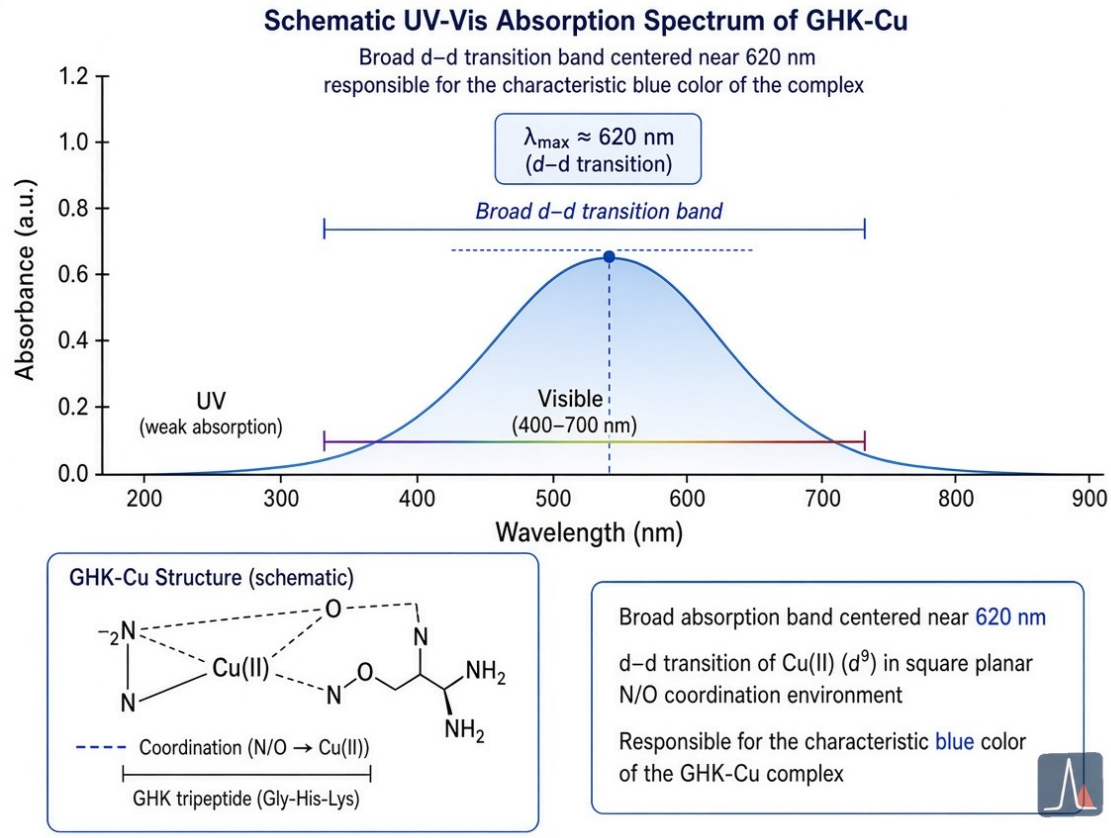
Confirmation ESI-MS montrant la signature isotopique diagnostique du cuivre.

UV-Vis, RPE, DC, RMN et caractérisation biophysique

Le complexe GHK-Cu intact présente une large bande d'absorption de champ de ligand (d–d) centrée entre 605 et 640 nm (souvent citée près de 606–630 nm à pH 7,4), responsable de sa couleur bleue intense et servant d'indicateur pratique et non destructif d'une coordination et d'une charge en cuivre correctes. Cette bande est nettement différente du spectre du Cu^{2+} aqueux libre (λ_max 810 nm). Des transitions de transfert de charge ligand-métal apparaissent dans la région ultraviolette (246nm). Le dichroïsme circulaire (DC) et la spectroscopie de résonance paramagnétique électronique (RPE) ont été largement utilisés pour cartographier la spéciation dépendante du pH et confirmer la coordination équatoriale à 3 azotes (structure superhyperfine caractéristique en RPE). Les premiers travaux de Freedman et al. (1982) ont combiné des spectroscopies optique, RPE et de modulation d'enveloppe d'écho de spin électronique pour montrer qu'à pH neutre l'espèce dominante est un complexe mononucléaire 1:1 avec un ligand azote imidazole. Des titrages potentiométriques combinés à une détection spectroscopique ont défini des constantes de stabilité et des diagrammes de spéciation, montrant que l'espèce Cu(GHK) pertinente sur le plan physiologique prédomine près de pH 7,4. La RMN en solution a été utilisée sur le peptide sans métal et sur des analogues diamagnétiques ; le Cu(II) paramagnétique élargit les signaux dans le complexe direct. La cristallographie aux rayons X (Hureau et al., 2011 et études antérieures) a fourni la structure à l'état solide, révélant des dimères ou polymères pontés par l'oxygène qui se dissocient en l'espèce monomère en solution. Ces méthodes spectroscopiques et biophysiques orthogonales établissent ensemble à la fois la structure primaire et la géométrie de coordination précise requise pour la forme

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

biologiquement pertinente du complexe.



Spectre UV-Vis illustrant la bande d-d diagnostique du complexe de Cu(II).

Contexte des preuves, limites récurrentes et implications pour le catalogue

La littérature analytique sur le GHK-Cu est mature et couvre la chimie de coordination (potentiométrie, RPE, UV-Vis, DC, rayons X), la validation de méthodes chromatographiques et les études de stabilité sous stress. Les références primaires comprennent une caractérisation spectroscopique détaillée (Freedman 1982), des études d'équilibre et d'activité biologique (Conato 2001), des travaux de préformulation et de stabilité (Badenhorst 2016) et des comparaisons structurales avec des peptides apparentés (Hureau 2011). Ces études montrent de façon cohérente qu'une caractérisation complète exige plusieurs techniques orthogonales, car la pureté chromatographique seule rend compte principalement du ligand organique une fois la dissociation survenue dans les éluants acides.

Les limites récurrentes comprennent la variabilité d'un lot à l'autre de l'occupation exacte en cuivre et de la teneur en contre-ion, la sensibilité du complexe aux réducteurs forts ou à un pH extrême (qui peuvent éliminer le cuivre ou favoriser l'hydrolyse), et le fait que les conditions standard de RP-HPLC acide ne préservent pas le métallopeptide intact. Par conséquent, un matériau de catalogue fiable devrait être accompagné d'un certificat d'analyse qui rapporte (1) une pureté chromatographique 98%, (2) une confirmation MS incluant le motif isotopique du cuivre ou une correspondance de masse exacte, (3) une absorbance visible ou une analyse élémentaire du cuivre pour confirmer la coordination et la stœchiométrie, (4) la teneur en eau et

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

en contre-ion, et (5) les résultats d'endotoxines le cas échéant. Les utilisateurs sont encouragés à vérifier ces paramètres à la réception et à employer des véhicules appropriés (par exemple de l'acide acétique dilué ou de l'eau bactériostatique) pour la reconstitution en laboratoire et le stockage à court terme, conformément aux données de stabilité publiées. De telles pratiques visent des résultats reproductibles lorsque le GHK-Cu est utilisé comme outil de recherche aux côtés de composés apparentés du catalogue dans des modèles cellulaires, biochimiques ou de culture tissulaire.

Sources

• 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 indicatrice de stabilité, cinétique de dégradation, identification par MS de l'histidine et d'autres produits, log D, stabilité en tampon).
• 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. (études optiques, RPE et d'écho de spin électronique établissant la coordination en solution).
• 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. (potentiométrie, calorimétrie, UV-Vis, DC, RPE ; constantes de stabilité et spéciation).
• 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. (rayons X, RPE, HYSCORE, RMN, comportement redox).
• Études supplémentaires de spéciation, de complexes ternaires et théoriques (articles de 2020–2022 sur UV-Vis/DC/RPE/potentiométrie et modélisation DFT de la liaison). Les exemples de certificats d'analyse de fournisseurs combinent de façon cohérente la pureté RP-HPLC-UV, l'identité LC-MS avec le motif isotopique du Cu et la détermination de la teneur en cuivre.

Composés liés : ghk-cu, glutathione, nad, ss-31, ara-290, dihexa, foxo4-dri.

Sources

• 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

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés uniquement à un usage en laboratoire et en recherche. Pas pour un usage humain ou vétérinaire. Ils ne sont pas destinés à

diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une maladie.

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.