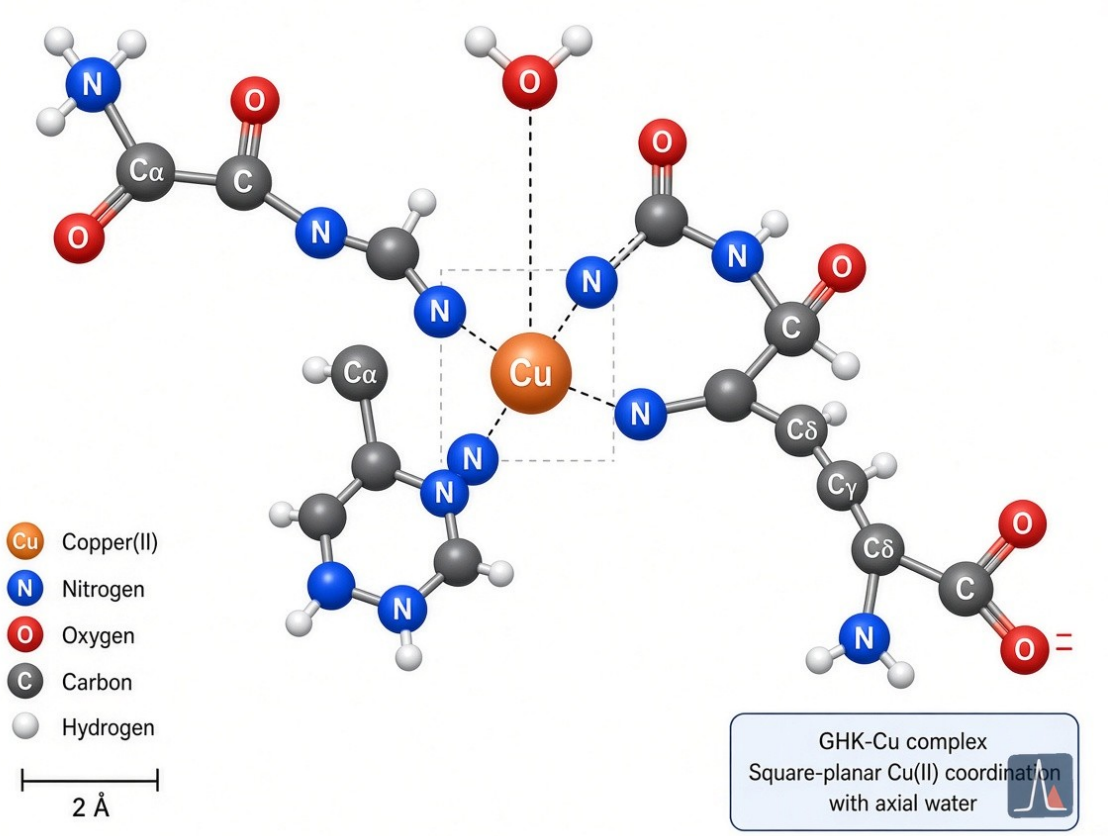
GHK-Cu: identità chimica e saggi pubblicati

27 novembre 2026

GHK-Cu è il complesso di rame(II) del tripeptide glicil-L-istidil-L-lisina (GHK; ligando libero $C_{14}H_{24}N_6O_4$, 340,38 Da; complesso □ $C_{14}H_{23}CuN_6O_4^+$,~403 Da, CAS 89030-95-5). Fornito esclusivamente come GHK-Cu per la ricerc

GHK-Cu (tripeptide di rame-1, rame prezatide) è il complesso 1:1 di rame(II) del tripeptide endogeno glicil-L-istidil-L-lisina (GHK o Gly-His-Lys). Il tripeptide libero ha formula $C_{14}H_{24}N_6O_4$ e massa molecolare media 340,38 Da (CAS 49557-75-7, PubChem CID 73587). Il complesso di rame è comunemente rappresentato come $C_{14}H_{23}CuN_6O_4^+$ o $C_{14}H_{22}CuN_6O_4$ (massa molecolare media □ 401,9–402,9Da, m/z monoisotopico □ 402,11per la specie ^{63}Cu, CAS 89030-95-5 per il complesso, PubChem CID 71587328). È fornito esclusivamente come GHK-Cu solo per la ricerca di laboratorio. I materiali di questo sito non sono medicinali né farmaci. Questa nota riassume l'identità chimica di GHK-Cu e i saggi pubblicati usati per caratterizzarlo. Riportare dati analitici pubblicati o risultati di studi clinici sull'uomo non è una guida all'uso di alcun prodotto Rierink in alcun modo.



Struttura molecolare di GHK-Cu che evidenzia la geometria di coordinazione 3N1O.

Identità chimica e contesto di catalogo

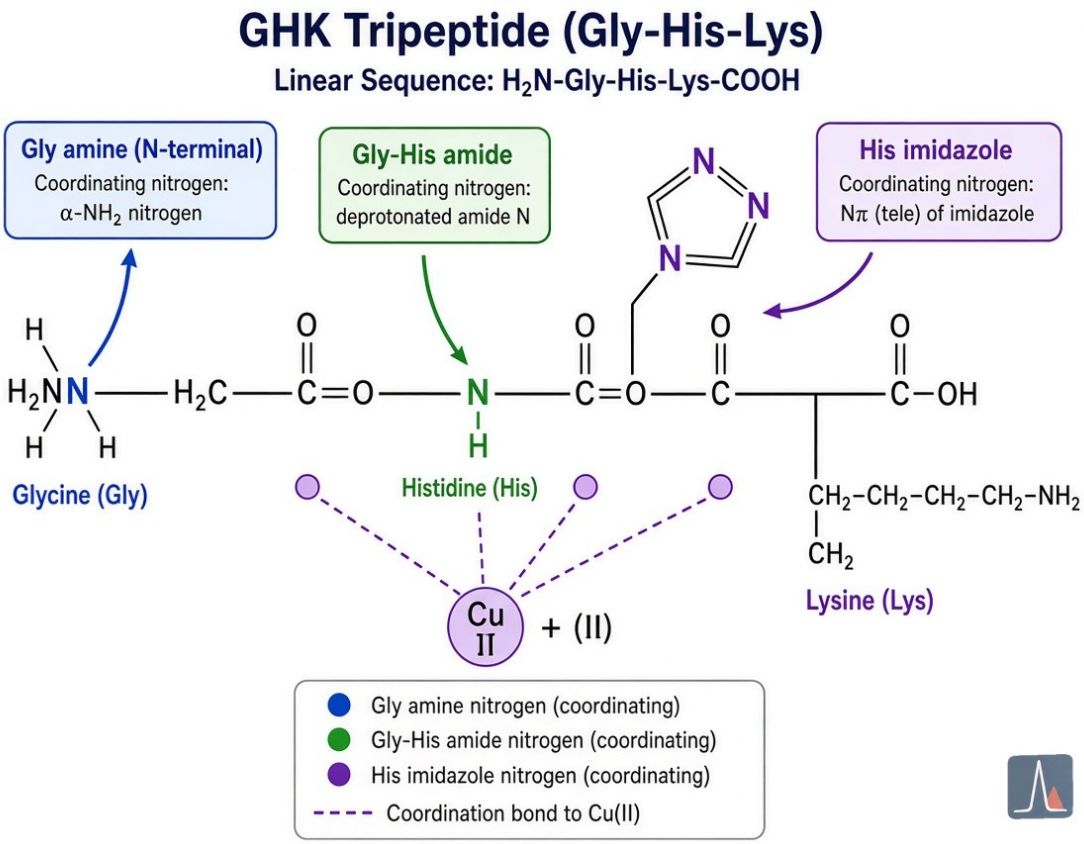
GHK è stato isolato per la prima volta dal plasma umano come fattore modulatore della crescita. L'interazione ad alta affinità con Cu(II) produce un complesso stabile, di colore blu, che è stato oggetto di ampia chimica di coordinazione e di sviluppo di metodi analitici. Nel catalogo Rierink

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

si colloca accanto ad altri peptidi e piccole molecole di ricerca studiati in modelli di rimodellamento tissutale, redox e segnalazione cellulare (i composti collegati includono glutathione, NAD, SS-31, ARA-290, Dihexa e FOXO4-DRI). Il complesso è in genere fornito come polvere liofilizzata da blu a blu-violetto, spesso come sale acetato, ed è altamente idrofilo (valori di log D da –2,38 a –2,49 nell'intervallo di pH 4,5–7,4).

Sequenza primaria, coordinazione del rame e proprietà fisico-chimiche

La sequenza primaria è H-Gly-His-Lys-OH. Il rame(II) è coordinato in una geometria prevalentemente planare quadrata (3N1O) da tre atomi di azoto: l'azoto α-amminico N-terminale della glicina, l'azoto ammidico deprotonato del legame peptidico Gly–His e l'azoto Nπ dell'anello imidazolico dell'istidina. Il gruppo ε-amminico della lisina resta protonato e disponibile a pH fisiologico. Allo stato solido, le strutture ai raggi X mostrano forme polimeriche o dimeriche con ponte di ossigeno carbossilato; in soluzione acquosa il complesso è prevalentemente monomerico, con acqua che occupa la quarta posizione equatoriale e una posizione assiale. Il caratteristico colore blu intenso deriva dalla transizione d–d (λ_max in genere riportato vicino a 605–640 nm a pH neutro). La costante di stabilità è elevata (log K □ 16,4), molto superiore a quella dei complessi più semplici di Gly-His. Il composto è facilmente solubile in acqua e in veicoli di acido acetico diluito comunemente usati nel lavoro di laboratorio sui peptidi.



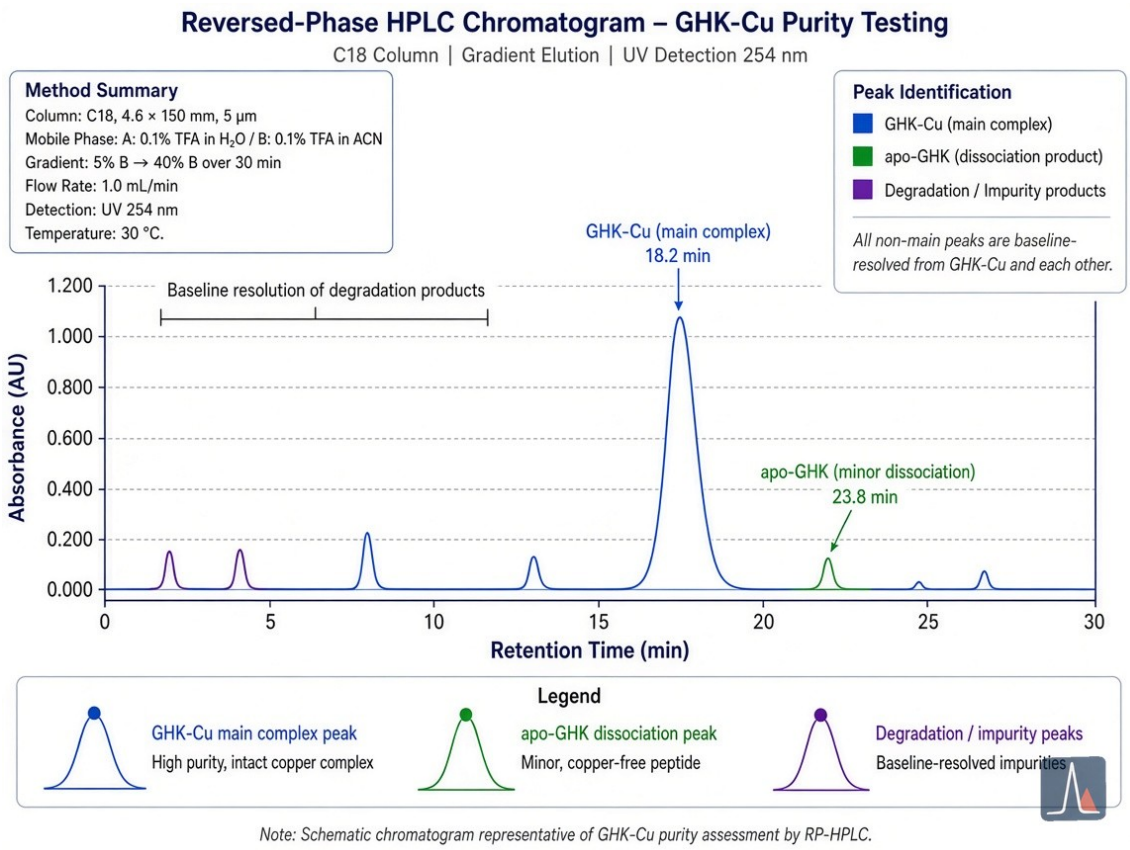
Sequenza primaria e siti di coordinazione del rame di GHK-Cu.

Saggi cromatografici pubblicati per purezza, impurezze e stabilità

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

La cromatografia liquida ad alte prestazioni in fase inversa (RP-HPLC) con rivelazione UV (più comunemente 210–220 nm o 254 nm) è il metodo principale per la valutazione della purezza. I certificati di analisi commerciali riportano di routine purezza cromatografica del 98–99,9+% per normalizzazione dell'area su colonne C18, con gradienti acetonitrile–acqua contenenti TFA o acido formico. Un'osservazione ricorrente è la dissociazione parziale del complesso nelle fasi mobili acide, che produce un piccolo picco adiacente corrispondente al ligando apo-GHK; questo comportamento è esplicitamente annotato in più rapporti analitici e non è considerato un'impurezza di sintesi quando l'identità è confermata in modo ortogonale.

Un metodo RP-HPLC validato, indicativo di stabilità, è stato descritto da Badenhorst et al. (2016). Il metodo ha quantificato GHK (dopo dissociazione) e ha dimostrato una cinetica di degradazione del primo ordine in condizioni di stress. Il peptide era più suscettibile alla scissione idrolitica sotto stress basico e ossidativo (perossido di idrogeno) e, in misura minore, sotto stress acido. In modo inatteso, GHK-Cu era stabile in acqua e in tamponi a pH 4,5–7,4 per almeno due settimane a 60 °C. L'HPLC accoppiata alla spettrometria di massa ha identificato tre principali prodotti di degradazione, uno dei quali era istidina libera. Metodi alternativi o complementari includono la cromatografia liquida a interazione idrofila (HILIC-UV) con tamponi di formiato di ammonio, colonne a modalità mista (per esempio Primesep 200) e la rivelazione a diffusione di luce evaporativa. Questi saggi sono usati anche per monitorare sostanze correlate, solventi residui, controioni (acetato), contenuto di acqua (Karl Fischer) e compatibilità con eccipienti di formulazione come i niosomi.

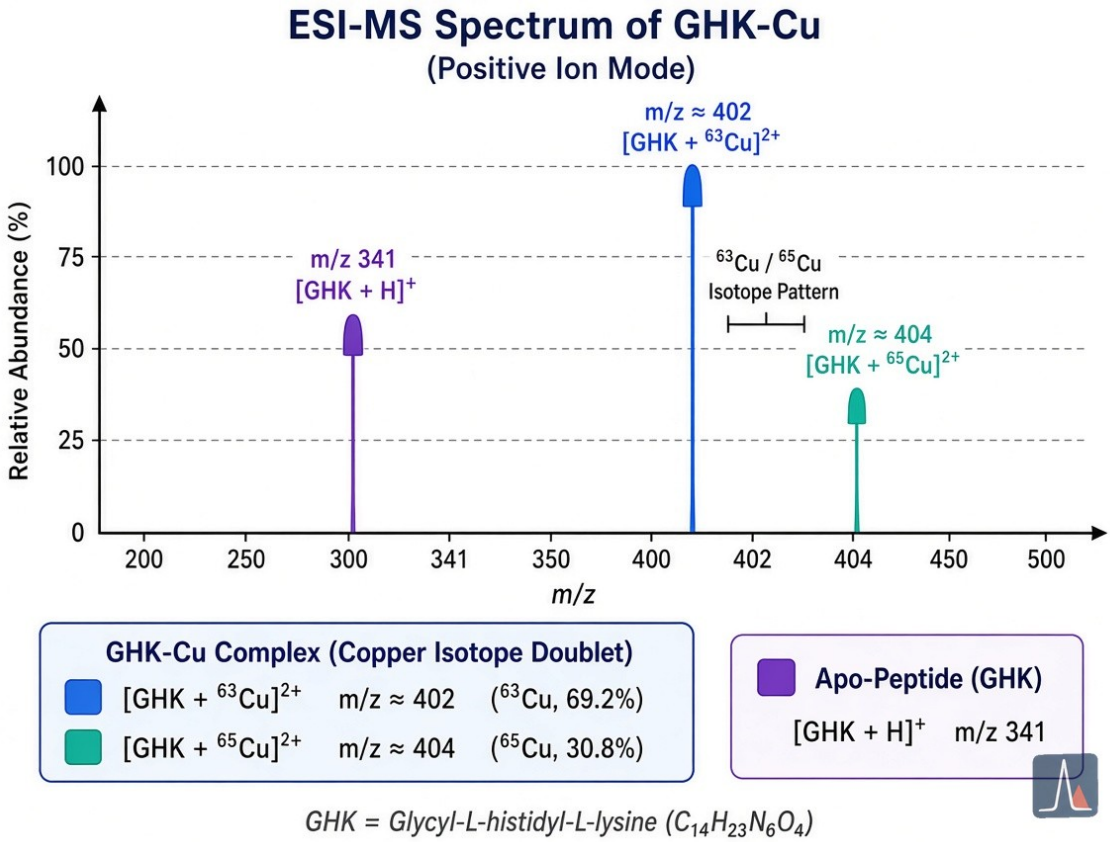


Profilo RP-HPLC rappresentativo che illustra la valutazione della purezza e il comportamento di dissociazione.

Saggi di spettrometria di massa e conferma isotopica del rame

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

La cromatografia liquida–spettrometria di massa (LC-MS) o la spettrometria di massa a ionizzazione elettrospray diretta (ESI-MS) è il cardine della conferma di identità. Gli spettri mostrano comunemente il peptide apo protonato a m/z 341,2 ([GHK+H]⁺) perché il complesso si dissocia facilmente nelle condizioni di ionizzazione tipiche. Quando si usano condizioni più blande o parametri di sorgente specifici, lo ione contenente rame compare vicino a m/z 402,1/404,1. Il doppietto isotopico diagnostico del rame ad abbondanza naturale (^{63}Cu:^{65}Cu ≈ rapporto 69:31, picchi separati da 2 Da) fornisce una prova univoca che il rame è presente nella stechiometria corretta. Le misure di massa accurata ad alta risoluzione corrispondono in genere alla massa monoisotopica attesa entro 5 ppm. La frammentazione MS/MS può confermare ulteriormente la sequenza del tripeptide. I certificati di analisi abbinano quasi sempre il risultato di purezza HPLC a un test di identità LC-MS che include la firma isotopica del rame. L'analisi elementare (ICP-MS o ICP-OES) è spesso usata in parallelo per quantificare il contenuto totale di rame (intervallo di specifica tipico 10–16% in peso, teorico ≈ 15,8%per il complesso 1:1 anidro) e calcolare così l'occupazione metallica.



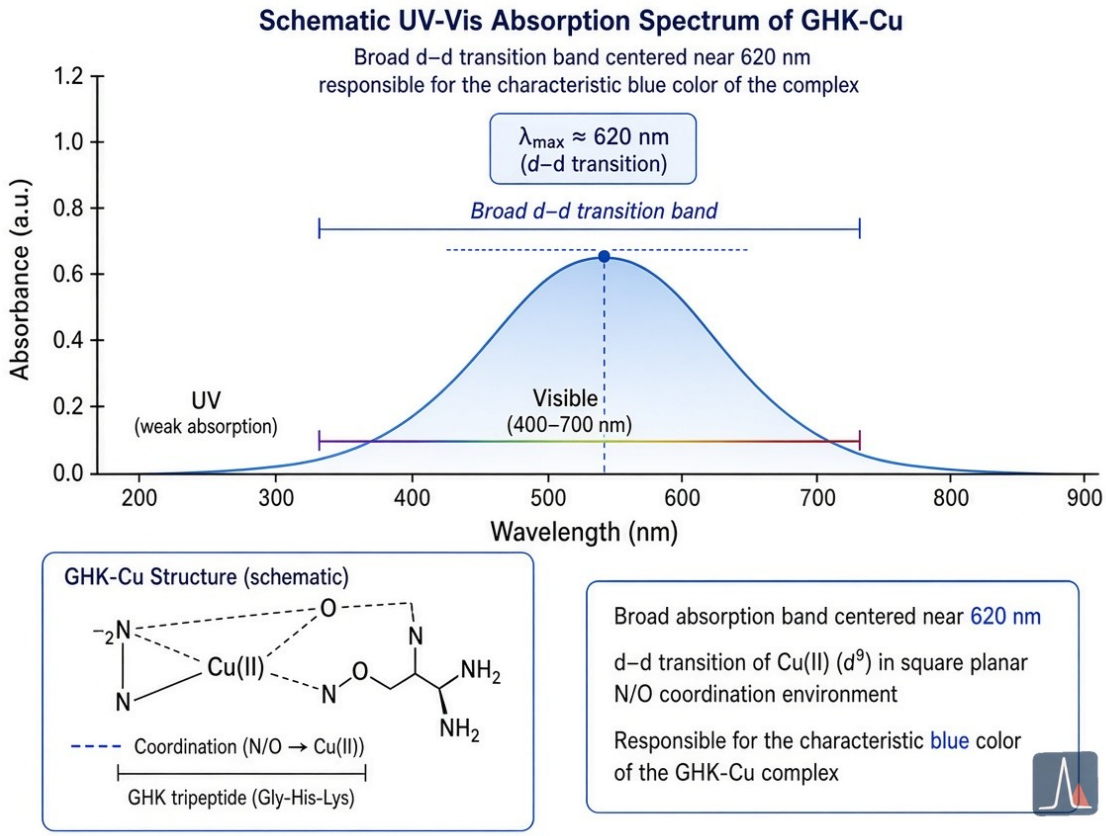
Conferma ESI-MS che mostra la firma isotopica diagnostica del rame.

Caratterizzazione UV-Vis, EPR, CD, NMR e biofisica

Il complesso intatto GHK-Cu presenta una banda larga di assorbimento di campo dei ligandi (d–d) centrata tra 605 e 640 nm (spesso citata vicino a 606–630 nm a pH 7,4), responsabile del colore blu intenso e utile come indicatore non distruttivo di coordinazione corretta e di caricamento del rame. Questa banda è nettamente diversa dallo spettro del Cu^{2+} acquoso libero (λ_max ≈ 810 nm). Le transizioni di trasferimento di carica ligando–metallo compaiono nella regione ultravioletta (≈ 246nm). La dicroismo circolare (CD) e la spettroscopia di risonanza

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

paramagnetica elettronica (EPR) sono state usate ampiamente per mappare la speciazione dipendente dal pH e confermare la coordinazione equatoriale a 3 azoti (struttura superiperfine caratteristica in EPR). Un lavoro iniziale di Freedman et al. (1982) ha combinato spettroscopie ottiche, EPR e di modulazione dell'inviluppo dell'eco di spin elettronico per dimostrare che a pH neutro la specie dominante è un complesso mononucleare 1:1 con un ligando azotato imidazolico. Titolazioni potenziometriche combinate con rivelazione spettroscopica hanno definito costanti di stabilità e diagrammi di speciazione, mostrando che la specie Cu(GHK) rilevante in condizioni fisiologiche predomina vicino a pH 7,4. La NMR in soluzione è stata usata sul peptide privo di metallo e su analoghi diamagnetici; il Cu(II) paramagnetico allarga i segnali nel complesso diretto. La cristallografia a raggi X (Hureau et al., 2011 e studi precedenti) ha fornito la struttura allo stato solido, rivelando dimeri o polimeri a ponte di ossigeno che si dissociano nella specie monomerica in soluzione. Questi metodi spettroscopici e biofisici ortogonali stabiliscono insieme sia la struttura primaria sia la geometria di coordinazione precisa richiesta per la forma biologicamente rilevante del complesso.



Spettro UV-Vis che illustra la banda d-d diagnostica del complesso di Cu(II).

Contesto delle evidenze, limiti ricorrenti e implicazioni di catalogo

La letteratura analitica su GHK-Cu è matura e abbraccia chimica di coordinazione (potenziometria, EPR, UV-Vis, CD, raggi X), validazione di metodi cromatografici e studi di stabilità sotto stress. I riferimenti primari includono una caratterizzazione spettroscopica dettagliata (Freedman 1982), studi di equilibrio e di attività biologica (Conato 2001), lavoro di preformulazione e stabilità (Badenhorst 2016) e confronti strutturali con peptidi correlati (Hureau 2011). Questi studi mostrano in modo coerente che la caratterizzazione completa

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

richiede più tecniche ortogonali, perché la purezza cromatografica da sola riporta principalmente sul ligando organico una volta avvenuta la dissociazione negli eluenti acidi.

I limiti ricorrenti includono la variabilità da lotto a lotto nell'esatta occupazione del rame e nel contenuto di controione, la sensibilità del complesso a forti riducenti o a pH estremi (che possono sottrarre rame o favorire l'idrolisi) e il fatto che le condizioni standard di RP-HPLC acida non preservano il metallopeptide intatto. Pertanto, un materiale di catalogo affidabile dovrebbe essere accompagnato da un COA che riporti (1) purezza cromatografica 98%,(2) conferma MS inclusa la pattern isotopica del rame o la corrispondenza di massa accurata, (3) assorbanza nel visibile o analisi elementare del rame per confermare coordinazione e stechiometria, (4) contenuto di acqua e di controione e (5) risultati di endotossina ove applicabile. Gli utilizzatori sono incoraggiati a verificare questi parametri al ricevimento e a impiegare veicoli appropriati (per esempio acido acetico diluito o acqua batteriostatica) per la ricostituzione di laboratorio e la conservazione a breve termine, in modo coerente con i dati di stabilità pubblicati. Tali pratiche favoriscono risultati riproducibili quando GHK-Cu è usato come strumento di ricerca accanto a composti di catalogo correlati in modelli cellulari, biochimici o di coltura tissutale.

Fonti

• 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 indicativa di stabilità, cinetica di degradazione, identificazione MS di istidina e altri prodotti, log D, stabilità in tampone).
• 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. (studi ottici, EPR e di eco di spin elettronico che stabiliscono la coordinazione in soluzione).
• 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. (potenziometria, calorimetria, UV-Vis, CD, EPR; costanti di stabilità e speciazione).
• 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. (raggi X, EPR, HYSCORE, NMR, comportamento redox).
• Ulteriori studi di speciazione, di complessi ternari e teorici (lavori 2020–2022 su UV-Vis/CD/EPR/potenziometria e modellazione DFT del legame). Gli esempi di COA dei fornitori combinano in modo coerente purezza RP-HPLC-UV, identità LC-MS con pattern isotopico del Cu e determinazione del contenuto di rame.

Composti collegati: ghk-cu, glutathione, nad, ss-31, ara-290, dihexa, foxo4-dri.

Fonti

• 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

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

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

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non sono destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.