

Motilin

Motilin

Pierre POITRAS^a
Theo L. PEETERS^b

^aCentre Hospitalier de l'Université de Montréal, Canada,

^bKatholieke Universiteit, Leuven, Belgium

Yazışma Adresi/Correspondence:
Pierre POITRAS, MD
Centre de recherche, CHUM - Hôpital Saint-Luc, 264 René-Lévesque Blvd East, Montréal (Québec), H2X 1P1, Canada
pierre.poitras@sympatico.ca

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2008, 15:54-57

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins 1752-296X

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity TÜRKÇE BASKI Cilt 3, Sayı 1, 2008

ÖZET Derlemenin amacı: Motilin, duodenal mukozanın endokrin hücreleri tarafından üretilen ve sindirim sistemi motilitesinin düzenlenmesine yardımcı olan bir hormondur. Bu derlemede motilinin tıptaki potansiyel etkileri ile ilgili yeni bulgular tartışılmaktadır. **Son bulgular:** Motilin, cDNA'sı ile obestatin adlı yeni bir peptid adayını da kodlayan ghrelin'i içeren peptid ailesinin bir üyesidir. Bu ürünler arasındaki fizyolojik etkileşimler keşfedilmelidir. Motilin reseptörlerine duyarlı hem agonist hem de antagonist farmakolojik ajanlar, şimdi klinik uygulamada ortaya çıkmaktadır. Örneğin, duyarlılık oluşumundaki biyokimyasal mekanizmaları kadar, sinir veya kaslardaki lokalizasyonundan bağımsız olarak motilin-reseptör özelliklerinin belirlenmesi, gelecekteki motilin agonist ve antagonistlerinin oluşturulması için önemli basamaklar olacaktır. **Özet:** Motilin, bir fizyolog için büyüleyici bir hormondur. Aile üyesi ghrelin ve obestatin ile arasındaki etkileşimler temel araştırmalarda yeni alanlar açacaktır. Sindirim sistemine ait motilite bozukluklarında, motilin reseptör agonistleri veya antagonistleri, yakın zamanda klinisyenler için terapötik bir teçhizat deposu haline alacaktır.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal hormon, düzenleyici peptid

ABSTRACT Purpose of review: Motilin is a hormone produced from endocrine cells of the duodenal mucosa to help regulate motility of the digestive tract. This review discusses new findings on the potential impact of motilin in human medicine. **Recent findings:** Motilin is a member of the peptide family that includes ghrelin whose cDNA also encodes a new candidate peptide, obestatin. Physiological interactions between these products will have to be explored. Pharmacological agents, agonists as well as antagonists, to motilin receptors are now emerging for clinical application. Motilin-receptor characterization, regarding its localization on nerves or muscles, as well as its biochemical mechanisms to sensitization for example, will be important steps in the design of future motilin agonists or antagonists. **Summary:** Motilin is a fascinating hormone for the physiologist. Its interaction with the family member ghrelin and with obestatin will open new areas for basic research. Motilinreceptor agonists or antagonists could soon be part of the therapeutic arsenal of the clinician to improve digestive dysmotility.

Key Words: Gastrointestinal hormone, regulatory peptide

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2010;5(1):33-8

Motilin duodeno-jejunal mukozada bulunan endokrin hücrelerden sentezlenen ve 22 aminoasitten oluşan bir peptiddir. Sindirim organlarının motilitesini uyarma kapasitesi nedeniyle motilin olarak adlandırılmıştır. Motilin, aç kalmış barsağın motilite paterni olan yer değiştiren motor kompleksin {migrating motor complex} (MMC) endokrin düzenleyicisi olarak kabul edilir.

Sindirim zamanları arasındaki açlık dönemlerinde motilinin plazma düzeyleri döngüsel olarak her 90-120 dakikada bir yükselir ve bir gıda alımının ardından motilinin çevrimsel salınımı kaybolur. Plazma motilininin açlık dönemlerinde oluşan bu kısa süreli döngüsel ani yükselmeleri, mideden başlayıp duodenum ve ince barsaklara doğru yer değiştiren ve kısa süreli (5-10 dakika) güçlü peristaltik kasılmaların oluşmasına yardımcı olur. Bu yer değiştiren dalgalar paterni MMC'nin faz II-I kasılması olarak bilinir ve açlık döneminde her 90-120 dakikada bir ortaya çıkan bu çevrimsel aralıklı peristaltik kasılmalar, barsak içeriğini güçlü bir şekilde ileriye iter ve barsağı artıklar ile bakterilerden temizler, aksi halde ince barsakta kalan besin maddelerinin emilimi birikme ve bakterilerin aşırı çoğalmasıyla sonuçlanabilir. Postprandial dönemde MMC'ler kaybolur ve besin maddelerinin en uygun şekilde emilmesini sağlayan düzenli karıştırıcı ve ileri itici hareketlerle karakterize sindirim motor aktivitesi ile yer değiştirir.

Motilin ve MMC'ler memeli fizyolojisinin gerekli bileşenlerinden olmasına ve motilinin fazla salınımı veya az salınımının, sırasıyla, hipermotilite veya hipomotiliteye yol açabileceğini kurgulayabilmemize karşın, şu anda hangi klinik durumun uygunsuz motilin salınımı ile ilişkili olduğunu veya ona atfedilebileceğini bilmiyoruz.

Diğer taraftan, motilin, klinisyen tarafından terapötik potansiyeli nedeni ile gastrik motiliteyi uyaran ve gıdaların mideden boşalmasını hızlandıran bir farmakolojik ajan olarak bilinmektedir. Bu prokinetik etki, motilin reseptörü ile etkileşen bir makrolid antibiyotik olan ve diyabetik gastroparezis nedeniyle sıkıntı çeken hastalarda mideyi boşaltmak için güçlü bir ilaç olduğu gösterilmiş olan eritromisin ile klinikte sıklıkla sağlanmaktadır.

MOTİLİN: GHRELİN PEPTİD AİLESİ

Peptidler diziliş benzerliklerine dayanılarak genellikle aileler olarak gruplandırılırlar. Gastrin/CCK veya sekretin/VIP aileleri aminoasit yapılarında benzerlikler gösteren peptidlere tipik örneklerdir (sıklıkla reseptör etkileşimleri ve biyolojik aktivitelerinde potansiyel benzerliklere yolaçarlar). 1999 yılında ghrelinin bulunmasına kadar motilin ken-

di sınıfında yalnız gibi görünüyordu. Motilin ve ghrelinin önmaddeleri (prekürsörleri), aminoasit dizilimlerinde neredeyse %50 benzerlik göstermektedir. Bu benzerliğin sonucu olarak ghrelinin, Tomasetto tarafından başlangıçta motilin-ilişkili-peptid adı altında tanımlanmıştır. Ek olarak, her iki peptidin reseptörleri birbiri ile ilişkilidir. Aslında, motilin ve ghrelinin reseptörleri G protein-birleşik reseptörleri ailesinin bir parçasıdır ve tüm aminoasit diziliminde %53 özdeşliği paylaşırlar (transmembran bölgesinde %86 özdeşlik).

Motilinin duodeno-jejunal mukozanın endokrin M hücrelerinde sentezlendiği bilinmektedir. Ghrelinin ağırlıklı olarak, mide mukozasının P/D1 endokrin hücrelerinde lokalizedir. Çok önemli bir bildiride, Wierup ve ark.^{1*} ghrelinin hücrelerini insan ve domuzun bütün gastrointestinal sisteminde haritalandırmışlardır. Mide mukozasında çok sayıda ghrelinin hücrelerinin varlığını doğrulamışlardır, ama aynı zamanda duodenum ve jejunum mukozasında oldukça belirgin ghrelinin immunreaktivitesini tanımlamışlardır. Midedeki bu fazladan ghrelinin kaynakları, gastrektomili hastalarda plazmada hala belirgin düzeyde ghrelinin ölçülebilmesini, yine aynı nedenle kısa barsak sendromlu hastalardaki azalmış plazma ghrelinin düzeylerini muhtemelen açıklayabilir. Daha önemlisi, araştırmacılar ghrelinin, duodenum ve jejunumda motilin ile tamamıyla aynı endokrin hücre ve aynı sekretuar granüllerde lokalize olduğunu belirlemişlerdir. Araştırmacılar ayrıca, domuzlarda, ghrelinin ve motilinin endokrin hücre içinde bu şekilde birlikte bulunmasının mezenterik dolaşıma birlikte salınmalarına yolaçtığı da tanımlamışlardır. Açıkça, yapısal benzerliklerinden dolayı önceden tahmin edildiği gibi, bu iki peptid arasında oluşan sinerji, birlikte bulunma ve birlikte salınma sonuçları göz önüne alınarak daha ileri bir araştırmayı hak etmektedir.

Ghrelinin insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da bir öğünün ardından midenin motilitesini ve mide boşalmasını uyardığı gösterilmiştir, bu biyolojik etki aynı zamanda motilin tarafından da sağlanmaktadır. Birçok hormon gibi postprandial dönem yerine sindirim zamanları arasında bir rol aldığı için motilin, daha çok "garip" bir hormon olarak değerlendirilir. Gerçekten motilin, sindirim

zamanları arasında tipik bir motor patern olan, yer değiştiren motor kompleksin (MMC) III. fazını harekete geçirir. Ghrelinin açlıktaki motor etkisine bakarak Tack ve ark.,² ghrelinin insanda intravenöz uygulanmasıyla, motilin gibi MMC'nin prematür III. fazını harekete geçirdiğini saptayarak önemli bir gözlem yapmışlardır. Motilinin plazma değişkenliği MMC'yi düzenlemek için döngüsel; ghrelinin plazmadaki değişkenliğinin MMC'in düzenlenmesinde benzer bir rolü olup olmadığını aydınlatılması gereklidir. Bu varsayım halen çok çekicidir, çünkü şimdi her iki peptidin de dolaşıma ortak endokrin intestinal hücrelerden eş zamanlı salındığını biliyoruz.

Kitazawa ve ark.³ ghrelini tavukta tanımladığı zaman türlerin heterojenitesini dikkate alarak ilginç veriler elde ettiler. Tavuğun gastrointestinal sisteminin tavuk ghrelinine yanıt olarak kasıldığını, ama tavuk reseptörünün fare veya insandan elde edilen ve farklı aminoasit dizilimleri olan ghreline yanıtızsız kaldığını gözlemladiler. Türlerin spesifikliği motilinde de gözlemlenmişti ve Kitazawa ve ark.nın çalışmalarında belgelediği ghrelin için türlerin heterojenitesi, motilin ve ghrelin için diğer bir benzerlik olmuştur.

Bulmaca gibi bir gelişme obestatin peptidiyle ilgilidir. 2005 yılında, preproghrelin, ghrelin ve motilin reseptörlerini içeren G-protein-birleşik reseptör ailesi üyesi olan GPR39'un doğal ligandı olarak yeni bir peptid türetilmiştir. Obestatin adı, iddia edildiği gibi ghrelinin antipodu (zıt etkilisi) olarak davranıp hem intestinal kasılmaları hem de iştahı azaltması nedeni ile önerilmiştir. İntestinal kasılmalar üzerine etkisi, GPR39'dan yoksun bırakılmış farede gıdanın mideden atılmasının hızlandığını ve kolonda daha etkin fekal itilme olduğunu gösteren Moechars ve ark.nın⁴ bulgularıyla uyumlu görünmektedir. Obestatinin iştah ve mide boşalması üzerine olan etkisi bir çok araştırma laoratuvarında incelenmiş olmasına karşın GPR39 reseptörü için ligand olup olmadığı tartışmalıdır. Bu peptid adayının rolü ve fonksiyonel olarak motilinle ilişkili olup olmadığını anlamak için daha çok çalışma gereklidir. Kesin olarak söylenebilecek tek şey, obestatinin motilin veya ghrelin ile yapısal benzerliğinin olmadığıdır.

MOTİLİN RESEPTÖRLERİ

1999 yılında büyüme hormonu salgısının yapımını uyaran reseptörün endojen ligandı olarak ghrelinin ve orfan GPR38 reseptörünün motilin reseptörü olarak tanımlanmasıyla birlikte motilin ve ghrelinin yolları, tesadüfi bir keşifle birleşti. Daha önce belirttiği gibi her iki reseptör yapısal olarak ilişkilidir. İlginç olan, görünüşe göre homolog reseptörler, insandan 400 milyon yıl daha yaşlı bir tür olan pufferfish'da vardır ve fizyolojide önemli (çünkü iyi korunmuştur) bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Özellikle ligand aktive edici bölge iyi korunmuştur ve üçüncü transmembran bölgesinde pufferfish ve insan ghrelin reseptörü bir glutamik asit (E) rezidüsü içerir. E124Q fonksiyonel olmayan bir ghrelin reseptörü oluşturur, motilin reseptörü E119Q'daki ilgili mutasyon fonksiyonel olmayan bir motilin reseptörü yaratır.⁵ Bu veriler reseptör düzeyinde motilin ve ghrelin arasında olası bir çapraz tepkimeyi düşündürmektedir. Ancak, günümüzde böyle bir etkileşimin olduğuna dair bir kanıt yoktur.⁶ Gerçekte, motilin reseptörünün diğer yapı-aktivite verileri etkileşimin mümkün olmadığını düşündürmektedir. Motilin bağlanması, yalnızca E119 ile etkileşimi gerektirmez, aynı zamanda üçüncü ekstrasellüler döngüdeki artıklara,⁷ ghrelin reseptöründe bulunmayan ekstrasellüler bölgelerdeki belirli bazı disülfid bağlarındaki birinci ve ikinci ekstrasellüler döngülerin perimembranöz alanlarına⁸ bağlıdır. Bundan başka, bu çalışmalar motilin agonistlerinin, peptidlerin veya makrolidlerin farklı sınıflarının bağlanmasının reseptörde farklı yapısal özellikler gerektirebileceğini göstermiştir. Benzer bir durum büyüme hormonunun salgı yapımını uyarıcı (ghrelin agonistleri) sınıfları için de sözkonusudur.

Tedavide bazı motilin agonistlerinin etkinliğinin olmamasının (aşağı bkz.) taşıflaksiye bağlı olduğu öne sürülmüştür. Eğer farklı agonistlerin farklı harekete geçiren bölgeleri varsa, farklı desensitizasyon özelliklerine sahip oldukları dışlanamaz. Desensitizasyonda yeralan motilin reseptörünün yapısal özellikleri hakkında hiç bir şey bilinmezken agonistleri ile karşılaştırma yapılmıştır. Bu çalışmalar göstermiştir ki, reseptör aktivasyonunda

küçük bir rolü olan motilin peptidinin C-terminus'u desensitizasyonu artırır.⁹ Diğer yandan farklı motilidler, peptid olmayan doğal veya yarı sentetik makrolid motilin agonistleri (aşağı bkz) farklı desensitizasyon gücü gösterirler.^{10,11} Güçteki farklılıklar, motilin reseptörünün trafik rotalarındaki ve kinetiklerindeki farklılıklarla ilişkilendirilmiştir.¹⁰

MOTİLİN RESEPTÖRLERİ KASLARDA MI YOKSA SİNİRLERDE Mİ?

Birçok gözlemlerde, motilin reseptörlerinin düz kas hücreleri ve gastrointestinal kanaldaki nöronlarda varolduğu öne sürülmüştür. Örneğin, insanda motilin uyardığı faz III kasılmalar atropinle durdurulur, bu da bu süreçte kolinerjik bir aktarımın varlığını düşündürmektedir. Diğer yandan, birçok in-vitro çalışmada motilinle sağlanan kasılmaların uyarılması tetradotoksine dirençlidir, bu durumda motilin reseptörleri düz kas hücrelerinde olmalıdır. Yakın zamanda Cuomo ve ark.¹² insan mide fundusundaki motilin kontraktil etkisinin atropine dirençli olduğunu belgeleyerek motilin reseptörleri kavramına eklediler.

Orfan reseptör GPR38'in endojen motilin reseptörü olarak tanımlanmasının ardından motilin reseptör yerleşiminin sinirlerde değil, barsağın düz kas hücrelerinde olduğunun doğrudan kanıtı sunuldu. Takeshita ve ark.¹³ insan motilin reseptörünün tahmini dizilerinden türetilen peptidlere karşı poliklonal antiserum kullanarak insan ince barsağında hem kas tabakasında hem de mezenterik pleksusta motilin reseptörü için pozitif immunboyanma gözlemlenildi. Bu bulgu, Xu ve ark.¹⁴ tarafından kobay ileumundan hazırlanan mezenterik pleksusta yapılan pozitif motilin reseptör immünreaksiyonu gözlemiyle uyumludur. Kobayların mezenterik nöronları, Katayama ve ark.¹⁵ yaptığı in-vitro preparatlarda da motiline yanıt veriyordu.

Kan dolaşımında bulunan birçok intestinal hormon aynı zamanda sinirlerde ve/veya beyinde de bulunmaktadır. Beyinde motilin ve motilin reseptörlerinin varlığından yıllardır şüphe ediliyordu. Jia ve ark.¹⁶ diyabetik farelerde motilin agonisti eritromisini intraserebroventriküler olarak uygu-

layıp gastrik motiliteyi uyararak yeni bir kanıt eklediler. Feng ve ark.¹⁷ farede basomedial amigdala nükleusuna motilin mikro-enjeksiyonu yaparak mide kontraksiyonlarının arttığını, motilin antagonisti GM-109'un ise zıt etkileri olduğunu göstermişlerdir.

Bu durumda birçok kanıt, kaslar dışında sinirlerde de motilin reseptörlerinin varlığına işaret etmektedir. Daha önce yapılmış olan hem in-vitro hem in-vivo çalışmalar da kaslarda veya sinirlerde yerleşmiş motilin reseptörlerinin fonksiyonel olarak ve belki de yapısal olarak farklı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu halen açıklanmayı beklemektedir. Sinirler ve kaslar için spesifik reseptör alttiplerinin varlığı, sonraki bölümde tartışılacağı gibi gelecekte prokinetik ilaç olarak kullanılacak motilin reseptör agonistlerinin gelişimi için önemli bir faktördür.

MOTİLİN-RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Motilin-reseptörlerinin aktivasyonu gastrointestinal kasılmaları uyarır ve özellikle midenin boşaltma fonksiyonunda etkilidir. 1980'lerde diyabetik gastroparezisi olan hastalara intravenöz eritromisin uygulaması, gıdanın mideden boşalmasını hızlandıran en etkili ajandı ve motilin reseptörleri yoluyla etki etmesi anahtar bir gözlemdi. Gastrointestinal kanalın değişik hipomotilite hastalıklarının tedavisinde prokinetik ilaç olarak motilin reseptör agonistlerinin geliştirilmesi için yoğun araştırmalar başladı. Antibiyotik etkinliğinden yoksun ama motilin reseptörüne güçlü affinitesi olan motilid olarak da adlandırılan eritromisin türevleri, klinikte denendi. Bu bileşiklerden biri olan ABT-229'un hayal kırıklığı yaratan sonuçları araştırmaların bu alanına olan ilgiyi azalttı. Uzamış yarıömür ve/veya taşifilaksi (reseptörlerle ilgili bölümde tartışıldı), hem de ilacın nöral reseptörden çok kas üzerindeki baskın etkisi (bir önceki bölümde bahsedildi) antral motiliteden çok fundustaki kontraksiyonu uyarması gibi bazı faktörler, ABT-229 ile elde edilen kötü klinik sonuçları açıklayabilir. Bu faktörler bütün motilidlerin özelliği olmayabilir.

Gerçekte, GM-611 veya mitemsinal adlı yeni bir motilid yeni sonuçlara ümit verebilir. İn-vitro

farmakolojik çalışmalar,¹⁸ mitemsinalın selektif ve tam bir motilin reseptör agonisti olduğunu doğrulamıştır. Köpeklere mitemsinalın intravenöz uygulanması,¹⁹ sindirim arasındaki dönemi, sindirimi ve gastroduodenal aktiviteyi motilinin yaptığı gibi uyarmıştır ve etkisi motilin reseptör antagonisti GM-109 ile bloke edilmiştir. Bu makrolidin motor etkisi aynı zamanda maymunlarda da doğrulanmıştır.²⁰ Tavşanda da²¹ köpekte olduğu gibi²² kolon motilitesi oral olarak verilen mitemsinal ile uyandırılabilir. İnsülin kullanması gereken diyabetik 392 hastada yapılan kontrollü randomize çalışmalar, gastroparezisle ilişkili olabilecek semptomların mitemsinalın günde iki kez 10 mg olarak verilmesi ile plasebodan daha çok iyileştirdiğini ve belirgin bir yan etki olmadığını göstermişlerdir.^{23*}

Yeni bir sentetik insan motilin peptid analogu olan atilmotin²⁴ normal gönüllülerde denenmiştir. İntravenöz olarak ilacın verilmesi, katı ve sıvı gıdaların mideden boşalmasını hızlandırmış ve ince barsak veya kolonik geçişte önemli bir etkisi olmamıştır, ayrıca dikkat çekecek klinik yan etki gözlenmemiştir.

Hayal kırıklığı yaratan verilerden yıllar sonra, geliştirilmekte olan motilin reseptör uyarılması üzerine etkili yeni bileşikler, gastroparezis ve postoperatif ileus gibi azalmış kontraktilite ile karakterize

değişik gastrointestinal hastalıkların tedavisinde prokinetikler olarak kullanılabilirlerdir.

MOTİLİN-RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Motilin-reseptör antagonistleri motilin araştırmalarını kolaylaştırmak için kullanılabilir ve insan veya hayvan biyolojisinde, peptidin fizyolojik ve farmakolojik katkısını açıklamaya yardım edebilir. Teorik olarak, motilin-reseptörünün bloke edilmesiyle gastrointestinal kontraktilitenin azalması beklenebilir ve bu bağlamda blokaj, irritabl barsak sendromu, fonksiyonel dispepsi, diyare, vb. gibi göreceli veya mutlak hiperomotilite olan değişik patolojik durumların potansiyel terapötik ajanı olabilir. Farmasötik araştırmaların bu alanı hiçbir zaman keşfedilemedi, çünkü diğer nedenlerin yanında motilin-reseptör antagonisti olarak kullanılabilir güçlü farmakolojik ajanlar yoktu. Son zamanlarda değişik bileşikler tanımlanmıştır²⁵⁻²⁷ ve motilin-reseptör antagonistlerinin klinik araştırma için yakın zamanda ulaşılabilir olacağı öne sürülmektedir.

SONUÇ

Motilin, bir fizyolog için büyüleyici bir hormondur. Klinikteki etkisi, motilin reseptörlerini uyaran veya inhibe eden geleceğin ilaçları ile kısa zamanda açığa çıkacaktır.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;

- özel ilgi uyandıran
- önemli ve ilgi uyandıran olarak işaretlenmiştir.

1. Wierup N, Bjorkqvist M, Westrom B, et al. Ghrelin and motilin are co-secreted from a prominent endocrine cell population in the small intestine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3573–3581.
- Motilin-ghrelin ailesi için büyük bir gözlem çalışması.
2. Tack J, Depoortere I, Bisschops R, et al. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut* 2006; 55:327–333.
3. Kitazawa T, Kaiya H, Taneike T. Contractile effects of ghrelin-related peptides on the chicken gastrointestinal tract in vitro. *Peptides* 2007; 28:617–624.
4. Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology* 2006; 131:1131–1141.
5. Xu L, Depoortere I, Vertongen P, et al. Motilin and erythromycin-A share a common binding site in the third transmembrane segment of the motilin receptor. *Biochem Pharmacol* 2005; 70:879–887.
6. Depoortere I, De Winter B, Thijs T, et al. Comparison of the gastrokinetic effects of ghrelin, GHRP-6 and motilin in rats in vivo and in vitro. *Eur J Pharmacol* 2005; 515:160–168.
7. Matsuura B, Dong M, Coulie B, et al. Demonstration of a specific site of covalent labeling of the human motilin receptor using a biologically active photolabile motilin analog. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313:1101–1108.
8. Matsuura B, Dong M, Naik S, et al. Differential contributions of motilin receptor extracellular domains for peptide and nonpeptidyl agonist binding and activity. *J Biol Chem* 2006; 281:12390–12396.
9. Mitselos A, Depoortere I, Peeters TL. Delineation of the motilin domain involved in desensitization and internalization of the motilin receptor by using full and partial antagonists. *Biochem Pharmacol* 2007; 73:115–124.
10. Lamian V, Rich A, Ma Z, et al. Characterization of agonist-induced motilin receptor trafficking and its implications for tachyphylaxis. *Mol Pharmacol* 2006; 69:109–118.
11. Thielemans L, Depoortere I, Perret J, et al. Desensitization of the human motilin receptor by motilides. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313:1397–1405.

12. Cuomo R, Vandaele P, Coulie B, et al. Influence of motilin on gastric fundus tone and on meal-induced satiety in man: role of cholinergic pathways. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:804–811.
13. Takeshita E, Matsuura B, Dong M, et al. Molecular characterization and distribution of motilin family receptors in the human gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 2006; 41:223–230.
14. Xu L, Depoortere I, Tomasetto C, et al. Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regul Pept* 2005; 124:119–125.
15. Katayama Y, Noda Y, Hirai K, Honda K. Motilin inhibits ganglionic transmission in the myenteric plexus of the guinea-pig ileum. *Neurosci Res* 2005; 53:156–160.
16. Jia YD, Liu CQ, Tang M, Jiang ZY. Expression of motilin in the hypothalamus and the effect of central erythromycin on gastric motility in diabetic rats. *Neurosci Bull* 2007; 23:75–82.
17. Feng X, Peeters TL, Tang M. Motilin activates neurons in the rat amygdala and increases gastric motility. *Peptides* 2007; 28:625–631.
18. Takanashi H, Yogo K, Ozaki K, et al. In vitro pharmacological characterization of mitemincinal (GM-611), the first acid-resistant nonpeptide motilin receptor agonist, in smooth muscle of rabbit small intestine. *Pharmacology* 2007;79: 137–148.
19. Ozaki K, Yogo K, Sudo H, et al. Effects of mitemincinal (GM-611), an acidresistant nonpeptide motilin receptor agonist, on the gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *Pharmacology* 2007; 79:223–235.
20. Yogo K, Ozaki KI, Takanashi H, et al. Effects of motilin and mitemincinal (GM-611) on gastrointestinal contractile activity in rhesus monkeys in vivo and in vitro. *Dig Dis Sci* 2007; 52:3112–3122.
21. Sudo H, Ozaki K, Muramatsu H, et al. Mitemincinal (GM-611), an orally active motilin agonist, facilitates defecation in rabbits and dogs without causing loose stools. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19:318–326.
22. Ozaki K, Sudo H, Muramatsu H, et al. Mitemincinal (GM-611), an orally active motilin receptor agonist, accelerates colonic motility and bowel movement in conscious dogs. *Inflammopharmacology* 2007; 15:36–42.
23. McCallum RW, Cynshi O, US INVESTIGATIVE TEAM. Efficacy of mitemincinal, a motilin agonist, on gastrointestinal symptoms in patients with symptoms suggesting diabetic gastropathy: a randomized, multicenter, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:107–116.
- Motilin agonistlerinin klinik etkinliğini gösteren ilk büyük çalışma.
24. Park MI, Ferber I, Camilleri M, et al. Effect of atilimotil on gastrointestinal transit in healthy subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18:28–36.
25. Johnson SG, Gunnet JW, Moore JB, et al. Synthesis and SAR of 1,3- disubstituted cyclohexylmethyl urea and amide derivatives as nonpeptidic motilin receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2006; 16:3362–3366.
26. Marsault E, Hoveyda HR, Peterson ML, et al. Discovery of a new class of macrocyclic antagonists to the human motilin receptor. *J Med Chem* 2006; 49:7190–7197.
27. Marsault E, Benakli K, Beaubien S, et al. Potent macrocyclic antagonists to the motilin receptor presenting novel unnatural amino acids. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 4187–4190.