

AMINO Vol. II — The First Commits

AMINO เล่มสอง — Commit แรกของธรรมชาติ

*every signal molecule you share with the animals, and when nature wrote
its code*

Start in the human: the signalling amino acids and peptides a human shares with the animal kingdom are the cast, met first in us. Trace each one backward — nature as a codebase — and date every function's first commit as a range with a grade and the finding that would move it. Hold the existence-and-survival hypotheses (frozen accident, selection, chemical constraint) open as competitors to the end, then adjudicate them layer by layer rather than crowning one.

AICE

Contents

- 1 One Morning, Every Molecule
เช้าเดียว ครบทุกโมเลกุล
- 2 Glutamate: The Oldest Word
กลูตาเมต: คำที่เก่าแก่ที่สุด
- 3 GABA and Glycine: The Invention of No
GABA กับไกลซีน: การประดิษฐ์คำว่า "ไม่"
- 4 Serotonin: The Thermostat
เซโรโทนิน: เทอร์โมสแตทของร่างกาย
- 5 Dopamine: The Wanting Machine
โดปามีน: เครื่องจักรแห่งความอยาก
- 6 Noradrenaline and Octopamine: The Alarm Twins
นอร์อะดรีนาลีนกับออกโทพามีน: ฝาแฝดสัญญาณเตือน
- 7 Histamine: The Double Agent
ฮิสตามีน: สายลับสองหน้า
- 8 Oxytocin and Vasopressin: The Bonding Fork
ออกซิโทซินกับวาโซเพรสซิน: ทางแยกของสายใย
- 9 The Opioid Peptides: The Pain Ledger
เปปไทด์โอปิออยด์: บัญชีแห่งความเจ็บปวด
- 10 Reading the Whole Log
อ่านบันทึกคอมพิวเตอร์ทั้งชุด
- 11 Why These Molecules
ทำไมต้องโมเลกุลเหล่านี้

One Morning, Every Molecule

เช้าเดียว ครบทุกโมเลกุล

The alarm sounds at 6:12, and the first thing that happens is a changing of the guard. Through the night, a small knot of neurons at the base of your brain has been held quiet; now it comes up firing, and the molecule it broadcasts — histamine, the same one that will torment hay-fever sufferers all afternoon — switches the cortex from idle to awake. The night shift stands down with it: GABA, the brain's word for no, loosens its hold as the waking circuits shrug it off. You surface. You are conscious for four seconds before the first want of the day arrives, and the want is coffee — not the taste of it, which is an hour away, but the pull toward it, which is dopamine's department and available immediately.

นาฬิกาปลุกดังตอนหกโมงสิบสองนาที และสิ่งแรกที่เกิดขึ้นคือการปลดเวรยาม ตลอดคืน เซลล์ประสาทกลุ่มเล็กๆ ที่ฐานสมองของคุณถูกกดให้เงียบ ตอนนี้น้ำมันยังสัญญาณขึ้นมา โมเลกุลที่มันกระจายออกไปคือฮิสตามีน ตัวเดียวกับที่จะทรมานคนแพ้ละอองเกสร ตลอดบ่ายวันนี้ และมันสลับเปลือกสมองจากโหมดว่างงานเป็นโหมดตื่น เวกกลางคืน ถอนตัวไปพร้อมกัน: GABA คำว่า ไม่ ของสมอง คลายมือลงเมื่อวงจรที่กำลังตื่นสลัดมันทิ้ง คุณโผล่พ้นผิวน้ำ คุณมีสติอยู่สี่วินาทีก่อนความต้องการแรกของวันจะมาถึง และความต้องการนั้นคือกาแฟ ไม่ใช่รสชาติของมัน ซึ่งยังอีกหนึ่งชั่วโมงจึงจะมาถึง แต่คือแรงดึงดูดเข้าหามัน — แรงดึงดูดเป็นหน้าที่ของโดปามีน และพร้อมทำงานทันที

The morning continues in chemistry. You did not wake once in the night to use the bathroom, because vasopressin spent those hours telling your kidneys to hold water — the unglamorous day job of a molecule that will spend this book's eighth chapter tangled in claims about love. Shaving, you nick your chin, and the bleeding stops in under a minute: platelets that never manufactured a molecule of serotonin in their lives arrive carrying it anyway, and fire it into the wound to close the vessels. Breakfast is rice porridge with a spoon of fish sauce, and the deep, mouth-filling savour of it is glutamate pressing on receptors your tongue keeps for exactly this — the most abundant signalling molecule in your brain, met first as a taste. On the ride to work a delivery truck runs the light, and before any part of you has decided anything your heart rate has doubled and your pupils have gone wide: noradrenaline down the sympathetic chain, adrenaline from the adrenal glands riding behind it. At the office gate you sneeze, twice — histamine again, this time released by immune cells meeting pollen, working its other, older-seeming job. Someone you love texted while you were riding; reading it, something eases in your chest, and folk wisdom will tell you the something is oxytocin, a claim this book will weigh rather than repeat. By the time you sit down, the toe you stubbed on the bed frame has stopped hurting, which is at least partly the work of peptides that behave like the body's own morphine — *partly* being a word chapter nine will insist on.

เช้าวันนี้ดำเนินต่อไปด้วยเคมี คุณไม่ได้ตื่นมาเข้าห้องน้ำแม้แต่ครั้งเดียวตลอดคืน เพราะวาโซเพรสซินใช้เวลาช่วงนั้นสั่งไตของคุณให้กักน้ำไว้ — งานประจำวันที่ไม่มีใครยกย่องของโมเลกุลตัวหนึ่งซึ่งจะไปพัวพันกับข้ออ้างเรื่องความรักในบทที่แปดของหนังสือเล่มนี้ โทหนาดอยู่ คุณบาดเจ็บ เลือดหยุดไหลในไม่ถึงนาที: เกล็ดเลือดที่ไม่เคยผลิตโมเลกุลเซโรโทนินสักโมเลกุลเดียวในชีวิตกลับพกมันติดตัวมาด้วย และยิ่งมันเข้าบาดแผลเพื่อปิดหลอดเลือด อาหารเข้าคือข้าวต้มราดน้ำปลาสักช้อน รสเข้มข้นที่อาบเต็มปากนั้นคือกลูตาเมตตกลงบนตัวรับที่ลิ้นของคุณสว่นไวเพื่อสิ่งนี้โดยเฉพาะ — โมเลกุลส่งสัญญาณที่มีมากที่สุดในการมองของคุณ คุณพบมันครั้งแรกในฐานะรสชาติ ระหว่างทางไปทำงานรถส่งของคันหนึ่งผ่าไฟแดง ก่อนที่ส่วนใดของคุณจะตัดสินใจอะไรเลย อัตราการเต้นของหัวใจก็เพิ่มเป็นสองเท่าและรูม่านตาก็ขยายกว้าง: นอร์อะดรีนาลีนไหลลงตามสาย

ประสาทซิมพาเทติก อะดรีนาลีนจากต่อมหมวกไตตามมาติดๆ ที่ประตูออฟฟิศคุณจาม สองครั้ง — ฮิสตามีนอีกแล้ว คราวนี้เซลล์ภูมิคุ้มกันที่พบละอองเกสรเป็นผู้ปล่อยมันออกมา ทำหน้าที่อีกอย่างที่คุณน่าจะคุ้นเคยกว่าของมัน คนที่คุณรักส่งข้อความมาระหว่างที่คุณซึ่รอ่านแล้วบางอย่างในอกคุณคลายลง ภูมิปัญญาชาวบ้านจะบอกคุณว่าสิ่งนั้นคือออกซิโทซิน ข้ออ้างที่หนังสือเล่มนี้จะชั่งน้ำหนัก ไม่ใช่พูดซ้ำตาม พอคุณนั่งลง นิ้วเท้าที่เดินชนขาเตี้ยก็หยุดเจ็บแล้ว อย่างน้อยส่วนหนึ่งเป็นผลงานของเปปไทด์ที่ทำให้ตัวเหมือนมอร์ฟินของร่างกายเอง — คำว่า ส่วนหนึ่ง เป็นคำที่บทที่เก้าจะยืนยันกรานให้ใช้

One ordinary morning. Eight families of molecules, every one of them older than your species, older than mammals, older — most of them — than animals with heads. That is the subject of this book. Not one of these messengers is human. You share glutamate with a vine reacting to a caterpillar bite, serotonin with creatures that have no brain to be happy in, dopamine with a water flea, the bonding peptides with an earthworm, and the machinery of the adrenaline rush with every fish that ever startled. The inventory is shared because it was inherited, and it was inherited because it was written early and never rewritten.

เช้าธรรมดาวันหนึ่ง โมเลกุลแปดตระกูล ทุกตัวเก่าแก่กว่าสปีชีส์ของคุณ เก่าแก่กว่าสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และส่วนใหญ่ของมันเก่าแก่กว่าสัตว์ที่มีหัว นั่นคือหัวข้อของหนังสือเล่มนี้ ไม่มีผู้ส่งสารตัวใดในนี้เป็นของมนุษย์โดยเฉพาะ คุณมีกลูตาเมตร่วมกับเถาวัลย์ที่ตอบสนองต่อรอยกัดของหนอนผีเสื้อ มีเซโรโทนินร่วมกับสิ่งมีชีวิตที่ไม่มีสมองให้มีความสุข มีโดปามีนร่วมกับหมัดน้ำ มีเปปไทด์แห่งการผูกพันร่วมกับไส้เดือน และมีกลไกของอาการตื่นตระหนกจากอะดรีนาลีนร่วมกับปลาทุกตัวที่เคยสะดุ้ง คลังโมเลกุลนี้ใช้ร่วมกันเพราะสืบทอดมา และสืบทอดมาเพราะมันถูกเขียนขึ้นตั้งแต่ยุคแรกเริ่มและไม่เคยถูกเขียนใหม่อีกเลย

Nature as a codebase

ธรรมชาติในฐานะโค้ดเบส

This book reads that inventory the way an engineer reads inherited code. The metaphor is the book's owner's own, and it earns its keep because it asks the right question. Confronted with a working system nobody documented, an engineer does not ask *what is this?* — she asks *when was this written, what was it written for, and why has nobody dared to change it?* Every module in a living cell has an answer to those questions. The answer is called its history, and for the molecules of this book, that history is recoverable: written in gene trees, in the chromosomal neighbourhoods that duplication leaves behind, in which living lineages carry a working copy and which never received one. The question every chapter asks is the engineer's: how did nature write this code — and when was the first commit?

หนังสือเล่มนี้อ่านคล้ายโมเลกุลนั้นแบบเดียวกับที่วิศวกรอ่านโค้ดที่รับช่วงต่อมา อุปมานี้เป็นของเจ้าของหนังสือเล่มนี้เอง และมันคุ้มค่าเพราะมันตั้งคำถามที่ถูกต้อง เจอระบบที่ทำงานได้แต่ไม่มีใครเขียนเอกสารกำกับไว้ วิศวกรจะไม่ถาม นี่คืออะไร — เธอจะถามว่า สิ่งนี้ถูกเขียนขึ้นเมื่อไร เขียนขึ้นเพื่ออะไร และทำไมไม่มีใครกล้าเปลี่ยนมันเลย ทุกโมดูลในเซลล์ที่มีชีวิตมีคำตอบให้คำถามเหล่านั้น คำตอบนั้นเรียกว่าประวัติศาสตร์ของมัน และสำหรับโมเลกุลในหนังสือเล่มนี้ ประวัติศาสตร์นั้นสืบค้นกลับได้จริง: มันถูกเขียนไว้ในแผนภูมิต้นไม้ของยีน ในย่านโครโมโซมที่การเพิ่มจำนวนยีนทิ้งร่องรอยไว้ และในข้อเท็จจริงว่าสายพันธุ์ที่ยังมีชีวิตสายใดก็สำคัญที่งานที่ยังทำงานได้ สายใดไม่เคยได้รับสำเนานั้นเลย คำถามที่ทุกบทของหนังสือเล่มนี้ถามคือคำถามของวิศวกร: ธรรมชาติเขียนโค้ดนี้ขึ้นมาอย่างไร — และ commit แรกเกิดขึ้นเมื่อไร

First commit needs saying precisely, because it hides four different questions. A molecule can exist as a metabolite — a by-product of the chemistry of being alive — long before anything listens to it. Something can listen — a receptor can exist — before there is a nervous system to wire it into. It can be wired into circuits long before it acquires the job that made it famous. Serotonin the wound-closer, serotonin the gut-mover and serotonin the target of antidepressants are three different functions with three different birthdays, and flattening them into "serotonin is X million years old" is the error this book is built to avoid. So each chapter ends in a **Commit Ledger**: one row per function, never one row per molecule.

commit แรก ต้องพูดให้ชัด เพราะคำนี้ซ่อนคำถามสี่ข้อที่ต่างกันไว้ โมเลกุลหนึ่งอาจดำรงอยู่ในฐานะเมแทบอไลต์ — ผลพลอยได้จากเคมีของการมีชีวิต — นานก่อนจะมีสิ่งใดฟังมัน บางสิ่งอาจฟังได้ — ตัวรับหนึ่งอาจดำรงอยู่ — ก่อนจะมีระบบประสาทให้เดินสายมันเข้าไป มันอาจถูกเดินสายเข้าวงจรนานก่อนจะได้งานที่ทำให้มันมีชื่อเสียง เซโรโทนินผู้ปิดบาดแผล เซโรโทนินผู้ขับเคลื่อนลำไส้ และเซโรโทนินเป้าหมายของยาด้านซึมเศร้า คือสามหน้าที่ที่ต่างกัน มีวันเกิดสามวันที่ต่างกัน บีบมันให้แบนเหลือแค่ "เซโรโทนินอายุ X ล้านปี" คือความผิดพลาดที่หนังสือเล่มนี้สร้างขึ้นมาเพื่อหลีกเลี่ยงโดยเฉพาะ ดังนั้นแต่ละบทจึงจบด้วย **Commit Ledger**: หนึ่งแถวต่อหนึ่งหน้าที่ ไม่ใช่หนึ่งแถวต่อหนึ่งโมเลกุลเด็ดขาด

A ledger row looks like this — two real ones, borrowed from later chapters:

แถวหนึ่งในบันทึกนี้หน้าตาแบบนี้ — สองแถวจริงที่ยืมมาจากบทถัดๆ ไป:

| Function | First commit | Grade | What would move the date |
 |---|---|---|---| | Histidine biosynthesis (histamine's precursor pathway) |
 Pre-LUCA, ~3.5–4 Gya — comparative genomics of the *his* genes | A | A
 redating of LUCA; a domain building histidine another way | | Human trust /
 social cognition (oxytocin) | Founding result 2005; critical review 2015;
 registered replication 2020; no robust effect | D | A large pre-registered trial
 with confirmed central delivery |

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ | |---|---|---|---| | การสังเคราะห์ฮิส
 สทีดิน (วิถีสารตั้งต้นของฮิสตามีน) | ก่อน LUCA, ~3.5–4 Gya — จีโนมิกส์เชิง
 เปรียบเทียบของยีน *his* | A | การกำหนดอายุ LUCA ใหม่; โดเมนหนึ่งที่สร้างฮิสทีดินด้วย
 วิธีอื่น | | ความไว้วางใจของมนุษย์ / การรับรู้ทางสังคม (ออกซิโทซิน) | ผลการศึกษาริเริ่ม
 ปี 2005; การทบทวนเชิงวิพากษ์ปี 2015; การจำลองผลแบบลงทะเบียนล่วงหน้าปี
 2020; ไม่พบผลที่มั่นคง | D | การทดลองขนาดใหญ่แบบลงทะเบียนล่วงหน้าที่ยืนยันการ
 นำส่งเข้าสู่ส่วนกลางได้จริง |

Read the columns left to right. The *function*, kept narrow. The *first commit* as a range with its method named — molecular clock, fossil calibration, comparative genomics, structural inference — because a date without a method is a rumour, and the methods disagree often enough that the disagreement itself gets printed; and where a function cannot honestly be dated at all, the ledger prints *undated* or *undatable* rather than inventing a number. The *grade*: **A** means at least two independent lines of evidence converge; **B**, one solid line; **C**, a single contested line or a preprint; **D**, an informed inference wearing its uncertainty openly. And the last column is the book's handshake with its own mortality: the specific finding that would rewrite the row. Between those two sample rows runs the whole span of this book — a pathway older than the last universal common ancestor graded A, and a headline about human nature, seventy times younger, graded D. Age and certainty travel together here more often than you might expect, and chapter ten will make something of that.

อ่านคอลัมน์จากซ้ายไปขวา ฟังก์ชัน ถูกเก็บให้แคบ commit แรก เป็นช่วงที่ระบุวิธีการกำกับไว้ — นาฬิกาโมเลกุล การเทียบมาตรด้วยฟอสซิล จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบ การอนุมานเชิงโครงสร้าง — เพราะวันที่ที่ไม่มีวิธีการกำกับคือข่าวลือ วิธีการเหล่านี้ขัดแย้งกันบ่อยพอที่เล่มนี้จะพิมพ์ความขัดแย้งนั้นลงไปด้วย และในจุดที่ฟังก์ชันหนึ่งกำหนดอายุอย่างชัดเจนไม่ได้เลย บันทึกจะพิมพ์คำว่า ไม่ระบุอายุ หรือ ไม่อาจจะระบุอายุได้ แทนที่จะสร้างตัวเลขขึ้นมามากมาย เกรด: **A** หมายถึงหลักฐานอิสระอย่างน้อยสองสายมาบรรจบกัน **B** คือหลักฐานหนึ่งสายที่หนักแน่น **C** คือหลักฐานสายเดียวที่ยังโต้แย้งกันอยู่หรือเป็นปริศนา **D** คือการอนุมานที่มีข้อมูลรองรับแต่เปิดเผยความไม่แน่นอนของตัวเองอย่างตรงไปตรงมา คอลัมน์สุดท้ายคือคำมั่นของหนังสือเล่มนี้ต่อความเป็นมรรตัยของตัวเอง: ข้อค้นพบเฉพาะเจาะจงที่จะเขียนแถวนั้นใหม่ได้ ระหว่างสองแถวตัวอย่างนี้คือช่วงเวลาทั้งหมดของหนังสือเล่มนี้ — วิธีหนึ่งที่เก่าแก่กว่าบรรพบุรุษร่วมสากลสุดท้ายได้เกรด A และพาดหัวข่าวเรื่องธรรมชาติของมนุษย์ อายุน้อยกว่าถึงเจ็ดสิบเท่า ได้เกรด D อายุกับความแน่นอนเดินทางไปด้วยกันในที่นี้บ่อยกว่าที่คุณอาจคาดคิด บทที่สิบจะขยายความเรื่องนี้ต่อ

Behind every ledger stands one more question, the deepest in the book: *why these molecules?* Three answers compete. The **frozen accident** says the assignments were arbitrary and then became permanent — once a thousand other systems depended on serotonin meaning what it means, the cost of switching became infinite, and the accident froze; the phrase comes from Francis Crick, whose original argument about the genetic code Vol. I told in full. **Selection** says the molecules are still here because they kept winning — tested against alternatives for six hundred million years and never beaten. **Chemical constraint** says there was never a real choice: the cast was whatever the chemistry of amino acids offered cheaply, and evolution shopped in the only store that was open. The three make different predictions, they can be told apart by evidence, and the final chapter will hold each family up against all three rather than crowning one in advance.

เบื้องหลังบันทึกทุกฉบับมีคำถามอีกข้อ คำถามที่ลึกที่สุดในหนังสือเล่มนี้: ทำไมต้องเป็น โมเลกุลเหล่านี้ คำตอบสามข้อแข่งกันอยู่ **อุบัติเหตุที่ถูกแช่แข็ง (frozen accident)** บอกว่าการกำหนดหน้าที่เหล่านั้นเกิดขึ้นโดยพลการ แล้วกลายเป็นถาวร — เมื่อระบบอื่นอีก นับพันพึ่งพาความหมายที่เซโรโทนินมีอยู่ ต้นทุนของการเปลี่ยนก็กลายเป็นอนันต์ และ อุบัติเหตุนั้นก็แข็งตัวค้างไว้ วิธีนี้มาจาก Francis Crick และ Vol. I เล่าข้อโต้แย้งดั้งเดิมของเขาเรื่องรหัสพันธุกรรมไว้ครบถ้วนแล้ว **การคัดเลือก** บอกว่าโมเลกุลเหล่านี้ยังอยู่ เพราะมันชนะมาตลอด — ถูกทดสอบเทียบกับทางเลือกอื่นมาหลายล้านปีและไม่เคย แพ้ **ข้อจำกัดทางเคมี** บอกว่าไม่เคยมีทางเลือกจริงๆ เลย: นักแสดงที่มีให้เลือกคือสิ่งที่ เคมีของกรดอะมิโนหยิบยื่นให้ในราคาถูกเท่านั้น และวิวัฒนาการก็ซื้อของในร้านเดียวที่เปิดอยู่ ทั้งสามคำตอบให้คำทำนายที่ต่างกัน แยกออกจากกันได้ด้วยหลักฐาน และบท สดท้ายของหนังสือจะนำแต่ละตระกูลโมเลกุลมาเทียบกับคำตอบทั้งสามข้อ แทนที่จะ สวมมงกุฎให้ข้อใดข้อหนึ่งล่วงหน้า

A word about the volume in your hands versus the one before it. Vol. I began at the beginning — the first handed molecule, the genetic code, the RNA world — and descended to LUCA, the last universal common ancestor, a population it left dated at about 4.2 billion years old with a 95 percent credible interval of 4.09 to 4.33 Gya. Those anchors hold this book up, and when a chapter here needs them it will cite them rather than re-derive them. But this volume walks the other way. Vol. I started at the origin and came forward; this book starts in your morning and goes back. Where Vol. I already told a story — a lobster raised on serotonin, a water flea running dopamine's chemistry in its gut, a frog retuned by an injected peptide — you will get one clause and a pointer, never a retelling. The scenes of your morning work the same way: each is an advance on a chapter, and each chapter pays its scene's sources in full.

ขอล่าวถึงเล่มในมือคุณเทียบกับเล่มก่อนหน้าสักหน่อย Vol. I เริ่มที่จุดเริ่มต้น — โมเลกุลที่ถูกส่งต่อเป็นครั้งแรก รหัสพันธุกรรม โลกอาร์เอ็นเอ — แล้วลงลึกไปถึง LUCA บรรพบุรุษร่วมสกุลสุดท้าย ประชากรกลุ่มหนึ่งที่เล่มนั้นทั้งวันที่ไว้ที่ราว 4.2 พันล้านปี ด้วยช่วงความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซนต์ที่ 4.09 ถึง 4.33 Gya หลักยึดเหล่านั้นค้ำหนังสือเล่มนี้ไว้ บทใดในเล่มนี้ต้องใช้มัน บทนั้นจะอ้างอิงกลับไป ไม่สืบหาที่มาใหม่อีกครั้ง แต่เล่มนี้เดินสวนทาง Vol. I เริ่มที่จุดกำเนิดแล้วเดินหน้า เล่มนี้เริ่มที่เช้าวันหนึ่งของคุณแล้วเดินย้อนกลับ ตรงจุดที่ Vol. I เล่าเรื่องไว้แล้ว — กุ้งมังกรที่เลี้ยงด้วยเซโรโทนิน หมัดน้ำที่ใช้เคมีของโดปามีนในลำไส้ของมัน กบที่ถูกปรับจูนใหม่ด้วยเปปไทด์ที่ฉีดเข้าไป — คุณจะได้เพียงประโยคเดียวกับจุดชี้กลับไปยังที่มา ไม่ใช่การเล่าซ้ำ ฉากในเช้าวันของคุณทำงานแบบเดียวกัน: แต่ละฉากคือเงินล่วงหน้าของบทหนึ่ง และแต่ละบทจะจ่ายคืนแหล่งที่มาของฉากนั้นให้ครบถ้วน

The first word to trace is the one you tasted at breakfast — the workhorse your cortex is using to read this sentence, which chemistry put to work almost four billion years before anything could read at all.

คำแรกที่จะสืบย้อนคือคำที่คุณลิ้มรสตอนอาหารเช้า — ม้าใช้งานที่เปลือกสมองของคุณ กำลังใช้อ่านประโยคนี้อยู่ เคมีเอามันมาใช้งานตั้งแต่เกือบสี่พันล้านปีก่อนที่จะมีสิ่งใดอ่านหนังสือออกด้วยซ้ำ

Overtured if: the shared inventory itself proves shallower than it looks — if the receptor families this book dates to deep common ancestors keep resolving, on closer genomic reading, into lineage-by-lineage reinventions, the way chapter seven's control-group molecule already has.

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: คลังโมเลกุลร่วมกันเองพิสูจน์ว่าตื้นกว่าที่มันดู — หากตระกูลตัวรับที่หนังสือเล่มนี้กำหนดอายุไว้ที่บรรพบุรุษร่วมลึก เมื่ออ่านจีโนมละเอียดขึ้นแล้วกลับคลี่ออกครึ่งแล้วครึ่งเล่าเป็นการประดิษฐ์ขึ้นใหม่แยกกันในแต่ละสายวิวัฒนาการ แบบเดียวกับที่โมเลกุลกลุ่มควบคุมในบทที่เจ็ดเป็นไปแล้ว

Sources

Sources

- **2024** · Moody, Álvarez-Carretero, Mahendrarajah et al., "The nature of the last universal common ancestor and its impact on the early Earth system" — [Nature Ecology & Evolution](<https://www.nature.com/articles/s41559-024-02461-1>) (via Vol. I, chs. 01, 04, 14) - **2026** · AMINO: *The Complete Book* (Vol. I), chs. 01–14 — the anchor dates and told stories this volume references throughout are sourced there - All morning-scene claims are advances on chapters 02–09 and carry their full sourcing in those chapters' ledgers.

- **2024** · Moody, Álvarez-Carretero, Mahendrarajah et al., "The nature of the last universal common ancestor and its impact on the early Earth system" — [Nature Ecology & Evolution](<https://www.nature.com/articles/s41559-024-02461-1>) (via Vol. I, chs. 01, 04, 14) - **2026** · AMINO: *The Complete Book* (Vol. I), chs. 01–14 — the anchor dates and told stories this volume references throughout are sourced there - All morning-scene claims are advances on chapters 02–09 and carry their full sourcing in those chapters' ledgers.

Glutamate: The Oldest Word

กลูตาเมต: คำที่เก่าแก่ที่สุด

In a laboratory at Tokyo Imperial University in 1907, the chemist Kikunae Ikeda is boiling seaweed. The stock is *konbu dashi*, the kelp broth beneath most of Japanese cooking, and Ikeda has decided its taste is none of the four his textbooks allow. Over months he works through some ninety pounds of kelp, stripping out salts and sugars a fraction at a time, until about an ounce of brown crystals is left. He tastes them: not sweet, sour, salty or bitter, but a fifth thing, savoury and mouth-filling and slow to leave, and he names it *umami*. The crystals were glutamic acid. A patent followed in April 1908, granted that July; by 1909 the Ajinomoto company was making monosodium glutamate by the ton.

ปี 1907 ในห้องทดลองที่มหาวิทยาลัยโตเกียวอิมพีเรียล นักเคมีชื่อ Kikunae Ikeda ต้มสาหร่ายทะเล น้ำสต็อกนั้นคือ *konbu dashi* น้ำซุปลสาหร่ายคอมบุที่รองอยู่ใต้อาหารญี่ปุ่นแทบทุกจาน และ Ikeda ตัดสินแล้วว่ารสชาติของมันไม่ใช่รสใดในสี่รสที่ตำราเรียนของเขายอมให้มี เขาใช้เวลาหลายเดือนไล่สกัดสาหร่ายราวเก้าสิบบอนด์ แยกเกลือและน้ำตาลออกทีละส่วน จนเหลือผลึกสีน้ำตาลราวหนึ่งออนซ์ เขาชิมมัน: ไม่หวาน ไม่เปรี้ยว ไม่เค็ม ไม่ขม แต่เป็นรสที่ห้า กลมกล่อม เต็มปาก และจางช้า เขาตั้งชื่อมันว่า *umami* ผลึกนั้นคือกรดกลูตามิก สิทธิบัตรยื่นตามมาในเดือนเมษายน 1908 และได้รับอนุมัติในเดือนกรกฎาคมปีเดียวกัน ถึงปี 1909 บริษัท Ajinomoto ก็ผลิตผงชูรสโมโนโซเดียมกลูตาเมตเป็นต้นแล้ว

Ikeda's own paper dropped out of the international literature, surviving in English only as a three-quarter-length translation published ninety-three years later, beside Bernd Lindemann's account of its reception. The mechanism took nearly as long. In 2002 Greg Nelson, Nicholas Ryba, Charles Zuker and colleagues reported the receptor in *Nature*: T1R1+T1R3, a G-protein-coupled receptor — a protein threaded through the membrane that binds something outside the cell and starts a cascade inside — built from two subunits and tuned broadly to L-amino acids, glutamate strongest among them. Ikeda had not invented a taste. He had found a molecule the tongue was already built to notice.

บทความของ Ikeda เองหายไปจากวรรณกรรมนานาชาติ ฉบับภาษาอังกฤษที่เหลืออยู่มีเพียงคำแปลความยาวสามในสี่ พิมพ์ในอีกเก้าสิบสามปีต่อมา คู่กับบันทึกของ Bernd Lindemann ว่าด้วยการตอบรับต่อบทความนั้น กลไกใช้เวลาเกือบเท่ากัน ปี 2002 Greg Nelson, Nicholas Ryba, Charles Zuker และคณะรายงานตัวรับในวารสาร *Nature*: T1R1+T1R3 ตัวรับที่จับคู่กับโปรตีนจี (GPCR) — โปรตีนที่สอดร้อยผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ จับสิ่งที่อยู่นอกเซลล์แล้วจุดปฏิกิริยาลูกโซ่ข้างใน — ประกอบจากสองซับยูนิต ตอบสนองต่อกรดอะมิโนชนิดแอลเป็นวงกว้าง และตอบกลูตาเมตแรงที่สุด Ikeda ไม่ได้ประดิษฐ์รสชาติ เขาพบโมเลกุลที่ลิ้นถูกสร้างมาให้รับรู้อยู่แล้ว

That receptor is the newest thing in this chapter. Glutamate is not, at bottom, a messenger: it is a metabolite, a working chemical of ordinary cell chemistry, made and consumed by cells with no interest in signalling anyone. Glutamate dehydrogenase, present in all three domains of life, runs $\text{glutamate} \rightleftharpoons \alpha\text{-ketoglutarate} + \text{ammonia}$ — the hinge between amino-acid nitrogen and the carbon cycle that burns sugar. Around it sit the aminotransferases, which lift an amino group off one carbon skeleton onto another; comparative genomics places their divergence into four classes before LUCA, roughly four billion years ago. Because they funnel amino groups from most other amino acids through the glutamate/ α -ketoglutarate pair, glutamate is not merely abundant. Every cell that handles nitrogen handles glutamate.

ตัวรับตัวนั้นคือของใหม่ที่สุดในบทนี้ กลูตาเมตไม่ใช่ผู้ส่งสารมาแต่กำเนิด มันคือเมแทบอลิต์ สารเคมีที่ทำงานอยู่ในเคมีประจำวันของเซลล์ เซลล์สร้างมันและใช้มันโดยไม่คิดจะส่งสัญญาณถึงใคร เอนไซม์กลูตาเมตดีไฮโดรจีเนสพบในสิ่งมีชีวิตทั้งสามโดเมน มันขับเคลื่อนปฏิกิริยา $\text{glutamate} \rightleftharpoons \alpha\text{-ketoglutarate} + \text{ammonia}$ นี่คือการจุดหมุนระหว่างไนโตรเจนของกรดอะมิโนกับวัฏจักรคาร์บอนที่เผาน้ำตาล รอบตัวมันคือกลุ่มเอนไซม์อะมิโนทรานสเฟอเรส ที่ยกหมู่อะมิโนจากโครงสร้างคาร์บอนหนึ่งไปวางบนอีกโครงสร้างหนึ่ง จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบระบุว่าเอนไซม์กลุ่มนี้แยกเป็นสี่กลุ่มก่อน LUCA ราวสี่พันล้านปีก่อน เพราะพวกมันรวบหมู่อะมิโนจากกรดอะมิโนอื่นเกือบทั้งหมดให้ไหลผ่านคู่กลูตาเมต/ α -คีโตกลูตาเรต กลูตาเมตจึงไม่ใช่แค่สารที่มีมาก ทุกเซลล์ที่จัดการไนโตรเจนต้องจัดการกลูตาเมต

Its recognition as a neurotransmitter lagged for decades, and the ubiquity was the reason: a signal was expected to be scarce and dedicated, not the cell's nitrogen currency at five to fifteen millimoles per kilogram of brain tissue. What was missed was most of the brain. Counting cortical excitatory synapses as glutamatergic, David Attwell and Simon Laughlin's 2001 energy budget for grey matter puts roughly ninety percent of synapses in that class, from anatomical counts of 1991 and 1998; a stricter denominator gives thirty to forty percent. Excitation is the default, and the default has no brake of its own.

กลูตาเมตถูกยอมรับว่าเป็นสารสื่อประสาทเข้าไปหลายสิบปี และเหตุผลคือมันมีอยู่ทุกที่ สัญญาณควรจะหายากและมีหน้าที่เฉพาะ ไม่ใช่สกุลเงินในโตรเจนของเซลล์ที่มีอยู่ทั่วถึง สิบห้ามิลลิโมลต่อกิโลกรัมของเนื้อเยื่อสมอง สิ่งที่ถูกลืมคือสมองเกือบทั้งก้อน David Attwell และ Simon Laughlin คำนวณงบประมาณพลังงานของเนื้อสมองสีเทาไว้ในปี 2001 เมื่อนับไซแนปส์กระตุ้นในเปลือกสมองทั้งหมดว่าใช้กลูตาเมต ไซแนปส์ราวเก้าสิบเปอร์เซ็นต์ตกอยู่ในกลุ่มนั้น โดยอ้างอิงการนับเชิงกายวิภาคปี 1991 และ 1998 ถ้าใช้ตัวหารที่เข้มงวดกว่า ตัวเลขจะเหลือสามสิบถึงสี่สิบเปอร์เซ็นต์ การกระตุ้นคือค่าตั้งต้น และค่าตั้งต้นไม่มีเบรกของตัวเอง

Traced backward, the receptor leaves the animals almost at once. In 1999 Guo-Qiang Chen, Changhai Cui, Mark Mayer and Eric Gouaux described GluR0 in Nature, from the cyanobacterium *Synechocystis* PCC 6803 – the first glutamate receptor found in a prokaryote. It is ionotropic, meaning the ligand's binding opens a pore directly rather than starting a chemical relay, and it reads as a bacterial amino-acid-binding protein bolted onto a potassium channel. What it is not is evidence that bacteria talk to one another in glutamate: GluR0 has no known cell-to-cell role; nutrient sensing is likelier. The fold is ancient; the conversation is not.

สืบย้อนไป ตัวรับนี้พื้นเขตของสัตว์แทบจะทันที ปี 1999 Guo-Qiang Chen, Changhai Cui, Mark Mayer และ Eric Gouaux บรรยาย GluR0 ในวารสาร Nature พบในไซยาโนแบคทีเรีย *Synechocystis* PCC 6803 นี่เป็นตัวรับกลูตาเมตตัวแรกที่พบในโพรคาริโอต มันเป็นชนิดไอโอโนโทรปิก คือลิแกนด์จับแล้วรูพรุนเปิดทันที ไม่ต้องผ่านการส่งต่อทางเคมี และหน้าตาของมันคือโปรตีนจับกรดอะมิโนของแบคทีเรียที่ต่อเข้ากับช่องโพแทสเซียม สิ่งที่น่าสนใจคือหลักฐานว่าแบคทีเรียคุยกันด้วยกลูตาเมต GluR0 ไม่มีบทบาทระหว่างเซลล์ที่รู้จักเลย การรับรู้สารอาหารเป็นคำอธิบายที่น่าจะถูกต้องกว่า รูปแบบนี้เก่า บทสนทนาไม่เก่า

Plants took the same fold somewhere else. In 2018 Masatsugu Toyota and colleagues reported in Science that wounding one leaf of *Arabidopsis* releases glutamate from the damaged cells, and a wave of calcium travels through the plant's plumbing to distant, untouched leaves within minutes, switching on defence genes there. The sensors are GLUTAMATE RECEPTOR-LIKE proteins, homologs of the animal channel, running alarm traffic in an organism with no neurons and no synapses. Where that family came from is unsettled: one comparative-genomics line places an ancestral GLR in algae with continuous descent into land plants, another finds land-plant GLRs unrelated to green-algal ones. The mechanism is dated to the year. The lineage is not.

พืชเอารูปพับเดียวกันไปใช้คนละที่ ปี 2018 Masatsugu Toyota และคณะรายงานในวารสาร Science ว่าเมื่อใบหนึ่งของ *Arabidopsis* ถูกทำให้บาดเจ็บ เซลล์ที่เสียหายปล่อยกลูตาเมตออกมา คลื่นแคลเซียมวิ่งผ่านท่อลำเลียงไปถึงใบไกลๆ ที่ไม่ถูกแตะต้องภายในไม่กี่นาที แล้วเปิดยีนป้องกันตัวที่นั่น ตัวรับสัญญาณคือโปรตีนตระกูล GLUTAMATE RECEPTOR-LIKE โฮโมล็อกของช่องสัญญาณในสัตว์ มันส่งสัญญาณเตือนภัยในสิ่งมีชีวิตที่ไม่มีเซลล์ประสาทและไม่มีไซแนปส์ ที่มาของตระกูลนี้ยังตกลงกันไม่ได้ จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบสายหนึ่งวาง GLR บรรพบุรุษไว้ในสาหร่าย แล้วสืบสายต่อเนื่องมาถึงพืชบก อีกสายหนึ่งพบว่า GLR ของพืชบกไม่เกี่ยวกับ GLR ของสาหร่ายสีเขียว กลไกนี้ระบุได้สายเชื้อสายระบุไม่ได้

The sharpest result belongs to the other receptor line. In 2006 Donghui Kuang, David Hampson, Belinda Chang and colleagues reconstructed the ancestral ligand-binding pocket of the Family C G-protein-coupled receptors – the class the metabotropic glutamate receptors belong to, metabotropic meaning the receptor starts a cascade rather than opening a pore. Ancestral reconstruction infers an extinct protein's sequence from living descendants, builds it, and tests it. The resurrected pocket already bound L-glutamate with high affinity, at a node long predating any synapse, and that line roots in single-celled eukaryotes. The sensor came before the use.

ผลที่คมที่สุดมาจากตัวรับอีกสายหนึ่ง ปี 2006 Donghui Kuang, David Hampson, Belinda Chang และคณะสร้างช่องจับลิแกนด์บรรพบุรุษของตัวรับที่จับคู่กับโปรตีนจีตระกูล C ขึ้นมาใหม่ นี่คือนักล่าที่ตัวรับกลูตาเมตชนิดเมตาบอโทรปิกสังกัดอยู่ เมตาบอโทรปิกหมายถึงตัวรับที่จุดปฏิกิริยาถูกใช้แทนการเปิดรูพรุน วิธีสร้างบรรพบุรุษขึ้นใหม่คืออนุมานลำดับของโปรตีนที่สูญพันธุ์แล้วจากทายาทที่ยังอยู่ สร้างมันขึ้นจริงแล้วทดสอบ ช่องที่ขุดชีวิตกลับมาจับแอล-กลูตาเมตด้วยความสัมพันธ์สูงอยู่แล้ว ที่จุดแยกสายซึ่งเกิดก่อนไซแนปส์ใดๆ นานมาก และสายนั้นมีรากในยูคาริโอตเซลล์เดียว ตัวรับมาก่อนการใช้งาน

Inside the animals the ionotropic channels radiate. Àlex Ramos-Vicente and colleagues resolved that radiation in eLife in 2018 into four subfamilies — AKDF, Epsilon, Lambda and NMDA — established within the animal stem, which Vol. I's Bayesian clock brackets between 649.8 and 833.5 million years ago. As Vol. I told through the sponge's empty postsynaptic scaffold and the ctenophore's glutamate-only nervous system, the parts of a synapse do not arrive as a set. Placozoans sharpen that: *Trichoplax adhaerens* and its relatives have no neurons, no synapses and no nervous system, yet carry working Epsilon- and AKDF-class channels while lacking NMDA outright — and their one characterized Epsilon receptor is not gated by glutamate at all. Glycine, alanine, serine and valine open it, and three substitutions flip its preference to glutamate, as Singh, Bowie and Senatore showed in 2025. Vol. I found scaffold without receptor. This is receptor without a nervous system, and without glutamate.

ในสัตว์ ช่องไอออนชนิดไอโอโนโทรปิกแตกแขนงออกไป Àlex Ramos-Vicente และคณะแยกการแตกแขนงนั้นในวารสาร eLife ปี 2018 ออกเป็นสี่วงศ์ย่อย — AKDF, Epsilon, Lambda และ NMDA — ทั้งหมดก่อตัวในลำดับสายวิวัฒนาการของสัตว์ ช่วงที่นาฬิกาโมเลกุลแบบเบย์เซียนของ Vol. I กำหนดกรอบไว้ระหว่าง 649.8 ถึง 833.5 ล้านปีก่อน ชิ้นส่วนของไซแนปส์ไม่ได้มาถึงพร้อมกันเป็นชุด Vol. I เล่าเรื่องนี้ผ่านโครงร่างหลังไซแนปส์ที่ว่างเปล่าของฟองน้ำ และผ่านระบบประสาทที่ใช้กลูตาเมตล้วนของทีโนฟอร์พลาโคซัวทำให้ภาพชัดกว่านั้นอีก *Trichoplax adhaerens* และญาติของมันไม่มีเซลล์ประสาท ไม่มีไซแนปส์ ไม่มีระบบประสาท แต่มีช่องสัญญาณกลุ่ม Epsilon และ AKDF ที่ทำงานได้ และไม่มี NMDA เลย ตัวรับ Epsilon ตัวเดียวของมันที่ถูกศึกษาไว้ก็ไม่ได้เปิดด้วยกลูตาเมตด้วยซ้ำ ไกลซีน อะลานีน เซรีน และวาเลีนต่างหากที่เปิดมัน และการแทนที่กรดอะมิโนสามตำแหน่งก็พลิกความชอบของมันไปเป็นกลูตาเมต Singh, Bowie และ Senatore แสดงให้เห็นในปี 2025 Vol. I พบโครงร่างที่ไม่มีตัวรับ นี่คือตัวรับที่ไม่มีระบบประสาท และไม่มีกลูตาเมต

The Word the Family Did Not Start With

คำที่ตระกูลนี้ไม่ได้เริ่มต้นจาก

Which of those events, then, is the first glutamate signal? The question is harder than it looks, because the family's name came from its founding vertebrate members rather than from its ancestral ligand. In 2010 Vincent Croset, Richard Benton and colleagues showed in PLOS Genetics that a whole divergent branch of it, the protostome Ionotropic Receptors, was repurposed as the molecular basis of insect smell and taste: same fold, synaptic job abandoned, scaffold turned outward. Ramos-Vicente's own tree holds an amphioxus receptor gated by glycine. Kuang and Chang's resurrection reads as a pocket glutamate-shaped from the beginning; the redeployments read as a generic amino-acid detector on which glutamate is one setting among several. Neither frames its work as a rebuttal of the other; the disagreement sits in the data, not between the people.

เหตุการณ์ใดคือสัญญาณกลูตาเมตครั้งแรก คำถามนี้ยากกว่าที่เห็น เพราะชื่อตระกูลมาจากสมาชิกผู้ก่อตั้งในสัตว์มีกระดูกสันหลัง ไม่ได้มาจากลิแกนด์บรรพบุรุษ ปี 2010 Vincent Croset, Richard Benton และคณะแสดงในวารสาร PLOS Genetics ว่าแขนงที่แยกออกไปทั้งแขนงของตระกูลนี้ คือ Ionotropic Receptors ฝั่งโปรโตสโตม ถูกนำไปใช้ใหม่เป็นฐานทางโมเลกุลของการดมกลิ่นและรับรสในแมลง รูปพับเดิม งานไซแนปส์ถูกทิ้ง โครงร่างหันออกนอกตัว แผนภูมิของ Ramos-Vicente เองก็มีตัวรับแอมฟิออกซ์สที่เปิดด้วยไกลซีน การชุบชีวิตของ Kuang และ Chang อ่านได้ว่าช่องนี้มีรูปทรงแบบกลูตาเมตมาตั้งแต่ต้น การนำไปใช้ใหม่เหล่านั้นอ่านได้ว่ามันคือตัวตรวจจับกรดอะมิโนทั่วไป และกลูตาเมตเป็นเพียงการตั้งค่าหนึ่งในหลายแบบ ไม่มีฝ่ายใดวางแผนงานของตนเป็นการหักล้างอีกฝ่าย ความขัดแย้งอยู่ในข้อมูล ไม่ได้อยู่ระหว่างคน

The same discipline applies to function. Vertebrate NMDA receptors are coincidence detectors: a magnesium ion plugs the pore and is expelled only when the cell is already depolarized *and* glutamate is bound, so current passes only when two conditions coincide — the substrate for Hebbian learning, the rule that neurons firing together strengthen their connection. That property is not the family's birthright. In the fruit fly's dNR2 subunit the asparagine residue governing the block is a glutamine instead, and *C. elegans* NMDA-type receptors may lack it altogether, plausibly tracking the higher magnesium those animals carry. Coincidence detection looks like a vertebrate-side refinement laid over an older, blunter channel, and no ancestral reconstruction of that site exists to date it. The class runs at least as deep as the cnidarian–bilaterian ancestor, yet no vesicular, synapse-specific release of glutamate has ever been confirmed in a cnidarian. Receptor existence and synaptic use are two different commits.

วินัยเดียวกันใช้กับหน้าที่ของตัวรับด้วย ตัวรับ NMDA ในสัตว์มีกระดูกสันหลังเป็นตัวตรวจจับเหตุการณ์ที่เกิดพร้อมกัน ไอออนแมกนีเซียมอุดรูพุนไว้ และจะหลุดออกก็ต่อเมื่อเซลล์ถูกดีโพลาไรซ์อยู่แล้ว และ มีกลูตาเมตจับอยู่ กระแสจึงไหลได้ก็ต่อเมื่อสองเงื่อนไขเกิดพร้อมกัน นี่คือฐานของการเรียนรู้แบบเฮบเบียน กฎที่ว่าเซลล์ประสาทที่ยิงพร้อมกันจะเชื่อมกันแน่นขึ้น คุณสมบัตินี้ไม่ใช่มรดกแต่กำเนิดของตระกูล ในซัปปูนิต dNR2 ของแมลงหวี่ กรดอะมิโนแอสพาราจีนที่ควบคุมการอุดกันกลายเป็นกลูตามีนแทน และตัวรับชนิด NMDA ใน *C. elegans* อาจไม่มีตำแหน่งนั้นเลย น่าจะสอดคล้องกับระดับแมกนีเซียมที่สูงกว่าในสัตว์เหล่านั้น การตรวจจับเหตุการณ์ที่เกิดพร้อมกันจึงดูเป็นการปรับแต่งฝั่งสัตว์มีกระดูกสันหลัง วางทับบนช่องสัญญาณที่เก่ากว่าและหยากกว่า และยังไม่มีใครสร้างบรรพบุรุษของตำแหน่งนั้นขึ้นใหม่เพื่อกำหนดอายุมัน กลุ่มนี้ลึกละเอียดน้อยถึงบรรพบุรุษร่วมของไนดาเรียนกับสัตว์สมมาตรสองด้าน (bilaterian) แต่ไม่เคยมีใครยืนยันการปล่อยกลูตาเมตแบบมีถุงหุ้มเฉพาะไซแนปส์ในไนดาเรียนเลย การมีตัวรับกับการใช้มันที่ไซแนปส์เป็นคนละ commit

The oldest rows in this log are its firmest and the most familiar one is its weakest. Glutamate's place at the centre of nitrogen metabolism rests on comparative genomics across all three domains; the receptor radiation on a published clock with stated bounds; the property that makes a vertebrate synapse capable of learning carries no date at all, filed at grade D for that reason. What the trace agrees on is the ordering — before the synapse a receptor, before the receptor a metabolite, and the receptor, when it appeared, not yet particular about which amino acid it answered to. What Ikeda tasted in 1907 was the oldest word in the vocabulary, and a vocabulary whose only word means *more* is not yet a language: the next commit is the one that learned to say no.

แถวที่เก่าที่สุดในบันทึกนี้มันคงที่สุด แถวที่คุ้นเคยที่สุดอ่อนที่สุด ตำแหน่งของกลูตาเมตที่ศูนย์กลางเมแทบอลิซึมไนโตรเจนยืนบนจีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบทั้งสามโดเมน การแตกแขนงของตัวรับยืนบนนาฬิกาที่ตีพิมพ์แล้วและระบุขอบเขตไว้ ส่วนคุณสมบัติที่ทำให้ไซแนปส์ของสัตว์มีกระดูกสันหลังเรียนรู้ได้นั้นไม่มีวันที่กำกับเลย จึงถูกบันทึกไว้ที่เกรด D ด้วยเหตุนั้น สิ่งที่ย่องรอยทั้งหมดเห็นตรงกันคือลำดับ ก่อนไซแนปส์มีตัวรับ ก่อนตัวรับมีเมแทบอลิซึม และตัวรับตอนแรกปรากฏก็ยังไม่เจาะจงว่าจะตอบสนองต่อกรดอะมิโนตัวไหน สิ่งที่ Ikeda ชิมในปี 1907 คือคำที่เก่าที่สุดในคลังคำ และคลังคำที่มีคำเดียวแปลว่ามากขึ้น ยังไม่ใช่ภาษา commit ถัดไปคือ commit ที่เรียนรู้จะพูดว่าไม่

Commit Ledger

Commit Ledger

Function	First commit	Grade	What would move the date																																			
---	---	---	---		Metabolic nitrogen hub (glutamate/ α -ketoglutarate transamination)	~4 Gya, pre-LUCA – comparative genomics of four aminotransferase classes (Koper 2022; Smith 2017)	B	An independent structural-clock or isotopic study corroborating the pre-LUCA divergence																														
Ionotropic channel scaffold exists	Predates the bacteria/eukaryote split, node unresolved – homology inference from one bacterial exemplar (Chen 1999)	C	A second prokaryotic or archaeal channel of the same fold		Ionotropic family radiates into four subfamilies	Animal stem, bounded by crown Metazoa at 649.8–833.5 Mya – Bayesian clock (dos Reis 2015) on a gene-tree phylogeny (Ramos-Vicente 2018)	B	A resolved sponge-versus-ctenophore-first answer		NMDA-class receptor exists	By the cnidarian-bilaterian ancestor, bounded by crown Eumetazoa at 625.9–746.2 Mya – Bayesian clock (dos Reis 2015); absent in placozoans, sponges, ctenophores (Singh 2025)	B	An NMDA-class gene confirmed in a sponge or placozoan genome		NMDA coincidence detection (magnesium block)	Undated – comparative pharmacology only; strong in vertebrates, weak or absent in *Drosophila* and *C. elegans* (Ramos-Vicente 2018)	D	An ancestral-sequence reconstruction of the magnesium-block residue across the animal tree		Vesicular packaging and quantal release (VGLUT)	To the protostome-deuterostome floor – rocks-versus-clocks: >600 Mya conventional, 642–761 Mya clock, ~558–575 Mya fossil; confirmed in *C. elegans* (Serrano-Saiz 2020; dos Santos 2025)	B	A functional VGLUT ortholog confirmed in a cnidarian or sponge		Glutamate as the dominant fast excitatory transmitter	Coincident with the radiation above – gene-tree phylogeny plus Vol. I's ctenophore genomes (Ramos-Vicente 2018)	B	Confirmed vesicular glutamate release, not receptor responsiveness, in a cnidarian		Plant long-distance wound signalling via GLRs	Mechanism dated 2018 by calcium imaging; family origin contested – continuous algal descent versus no close algal relation (Toyota 2018)	C	A resolved algae-to-land-plant GLR phylogeny		Human cortical synaptic dominance (~90%; ~30–40% on a stricter denominator)	Modern measurement, not a deep-time date – anatomical synapse counting (Attwell & Laughlin 2001)	B	A standardized whole-brain connectomic count superseding the 1991 and 1998 estimates

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ | |---|---|---|---| ศูนย์กลางเมแทบอลิซึมไนโตรเจน (การถ่ายหุ้มอะมิโนกลูตาเมต/อัลฟา-คีโตกลูตาเรต) | ~4 Gya, ก่อน LUCA — จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบของเอนไซม์อะมิโนทรานสเฟอรัสสี่กลุ่ม (Koper 2022; Smith 2017) | B | การศึกษานาฬิกาเชิงโครงสร้างหรือไอโซโทปที่เป็นอิสระซึ่งยืนยันการแยกสายก่อน LUCA | | โครงร่างช่องไอออนชนิดไอโอโนโทรปิกดำรงอยู่ | เกิดก่อนการแยกสายระหว่างแบคทีเรียกับยูคาริโอต จุดแยกยังไม่ชัดเจน — การอนุมานจากความคล้ายคลึงเชิงโฮโมโลยีจากตัวอย่างแบคทีเรียเพียงตัวเดียว (Chen 1999) | C | ช่องสัญญาณรูปพับเดียวกันตัวที่สองจากโพคริโอตหรืออาร์เคีย | | ตระกูลไอโอโนโทรปิกแตกแขนงออกเป็นสี่วงศ์ย่อย | ลำต้นสายวิวัฒนาการของสัตว์ ถูกกำหนดกรอบโดย crown Metazoa ที่ 649.8–833.5 Mya — นาฬิกาแบบเบย์เซียน (dos Reis 2015) บนแผนภูมิต้นไม้ของยีน (Ramos-Vicente 2018) | B | คำตอบที่ชัดเจนแล้วว่าฟองน้ำหรือทีโนฟอร์มาก่อนกัน | | ตัวรับกลุ่ม NMDA ดำรงอยู่ | มีอยู่แล้วตั้งแต่บรรพบุรุษร่วมระหว่างไนดาเรียนกับปลาที่เรียน ถูกกำหนดกรอบโดย crown Eumetazoa ที่ 625.9–746.2 Mya — นาฬิกาแบบเบย์เซียน (dos Reis 2015); ไม่พบในพลาโคซัว ฟองน้ำ และทีโนฟอร์ (Singh 2025) | B | ยีนกลุ่ม NMDA ที่ได้รับการยืนยันในจีโนมของฟองน้ำหรือพลาโคซัว | | การตรวจจับเหตุการณ์พร้อมกันของ NMDA (การอดทนด้วยแมกนีเซียม) | ไม่ระบุอายุ — มีเพียงเภสัชวิทยาเชิงเปรียบเทียบเท่านั้น; เด่นชัดในสัตว์มีกระดูกสันหลังอ่อนหรือไม่มีเลยใน *Drosophila* และ *C. elegans* (Ramos-Vicente 2018) | D | การสร้างลำดับบรรพบุรุษขึ้นใหม่ของกรดอะมิโนตกค้างจุดอดทนด้วยแมกนีเซียม ครอบคลุมทั่วทั้งแผนภูมิวิวัฒนาการของสัตว์ | | การบรรจุแบบมีถุงหุ้มและการปล่อยแบบเป็นหน่วย (VGLUT) | ย้อนไปถึงพื้นของโปรโตสโตม-ดิเวเทอโรสโตม — หินเทียบกับนาฬิกา: >600 Mya แบบดั้งเดิม, 642–761 Mya จากนาฬิกาโมเลกุล, ~558–575 Mya จากฟอสซิล; ยืนยันแล้วใน *C. elegans* (Serrano-Saiz 2020; dos Santos 2025) | B | ยีนออร์โธล็อกของ VGLUT ที่ทำงานได้ ซึ่งได้รับการยืนยันในไนดาเรียนหรือฟองน้ำ | | กลูตาเมตในฐานะสารสื่อประสาทกระตุ้นเร็วที่ครองอำนาจหลัก | เกิดขึ้นพร้อมกับการแตกแขนงข้างต้น — แผนภูมิต้นไม้ของยีน บวกกับจีโนมทีโนฟอร์จาก Vol. I (Ramos-Vicente 2018) | B | การยืนยันการปล่อยกลูตาเมตแบบมีถุงหุ้มจริง ไม่ใช่เพียงการตอบสนองของตัวรับ ในไนดาเรียน | | การส่งสัญญาณบาดแผลระยะไกลในพืชผ่าน GLR | กลไกถูกกำหนดอายุไว้ในปี 2018 ด้วยการถ่ายภาพแคลเซียม; ที่มาของตระกูลยังเป็นที่ไม่โต้แย้ง — การสืบเชื้อสายต่อเนื่องจากสาหร่ายเทียบกับการไม่มีความเกี่ยวข้องใกล้ชิดกับ

สำหรับเลย (Toyota 2018) | C | แผนภูมิวิวัฒนาการของ GLR จากสายพันธุ์พืชบกที่ได้
ข้อสรุปชัดเจนแล้ว | การครองอำนาจของไซแนปส์กลูตาเมตในเปลือกสมองมนุษย์
(~90%; ~30–40% เมื่อใช้ตัวหารที่เข้มงวดกว่า) | การวัดในยุคปัจจุบัน ไม่ใช่วันที่เชิงลึก
ของกาลเวลา — การนับไซแนปส์เชิงกายวิภาค (Attwell & Laughlin 2001) | B | การนับ
เชิงคอนเนกโตมทั่วทั้งสมองแบบมาตรฐาน ที่มาแทนที่ค่าประมาณปี 1991 และ 1998 |

Overtaken if: an ancestral-sequence reconstruction across the animal
ionotropic tree shows the ancestral channel was already glutamate-
selective, making the placozoan receptor's taste for glycine, alanine, serine
and valine a late local quirk rather than a survival of the original state.

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: การสร้างลำดับบรรพบุรุษขึ้นใหม่ทั่วทั้งแผนภูมิไอโอโนโทรปิก
ของสัตว์แสดงว่าช่องสัญญาณบรรพบุรุษจำเพาะต่อกลูตาเมตอยู่แล้วตั้งแต่ต้น ความ
ชอบไกลซีน อะลานีน เซรีน และวาเลอีนของตัวรับในพลาโคซัวจะกลายเป็นความแปลก
เฉพาะถิ่นที่เกิดขึ้นใหม่ ไม่ใช่ร่องรอยที่เหลือจากสภาพดั้งเดิม

Sources

Sources

- **1999** · Chen, Cui, Mayer & Gouaux, "Functional characterization of a potassium-selective prokaryotic glutamate receptor" — [Nature 402:817–821](<https://doi.org/10.1038/45568>) - **2001** · Attwell & Laughlin, "An Energy Budget for Signaling in the Grey Matter of the Brain" — [J. Cereb. Blood Flow Metab. 21:1133–1145](<https://doi.org/10.1097/00004647-200110000-00001>) - **2002** · Nelson, Chandrashekar, Hoon, Feng, Zhao, Ryba & Zuker, "An amino-acid taste receptor" — [Nature 416:199–202](<https://doi.org/10.1038/nature726>) - **2002** · Ikeda, "New Seasonings" — [Chemical Senses 27(9):847–849](<https://doi.org/10.1093/chemse/27.9.847>) - **2002** · Lindemann, Ogiwara & Ninomiya, "The Discovery of Umami" — [Chemical Senses 27(9):843–844](<https://doi.org/10.1093/chemse/27.9.843>) - **2006** · Kuang, Yao, MacLean, Wang, Hampson & Chang, "Ancestral reconstruction of the ligand-binding pocket of Family C G protein-coupled receptors" — [PNAS 103:14050–14055](<https://doi.org/10.1073/pnas.0604717103>) - **2010** · Croset et al. (incl. Kaessmann, Gibson & Benton), "Ancient Protostome Origin of Chemosensory Ionotropic Glutamate Receptors and the Evolution of Insect Taste and Olfaction" — [PLoS Genetics 6(8):e1001064](<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001064>) - **2015** · dos Reis, Thawornwattana, Angelis, Telford, Donoghue & Yang, "Uncertainty in the Timing of Origin of Animals and the Limits of Precision in Molecular Timescales" — [Current Biology 25(22):2939–2950](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4651906/>) - **2017** · Smith, Li, Stanley & Smith, "Glutamate Dehydrogenase, a Complex Enzyme at a Crucial Metabolic Branch Point" — [Neurochemical Research 42(10)](<https://doi.org/10.1007/s11064-017-2428-0>) - **2018** · Ramos-Vicente et al. (incl. Soto & Bayés), "Metazoan evolution of glutamate receptors reveals unreported phylogenetic groups and divergent lineage-specific events" — [eLife 7:e35774](<https://doi.org/10.7554/eLife.35774>) - **2018** · Toyota et al., "Glutamate triggers long-distance, calcium-based plant defense signaling" — [Science 361(6407):1112–1115](<https://doi.org/10.1126/science.aat7744>) - **2020** · Serrano-Saiz et al. (incl. Hobert), "Modular Organization of Cis-regulatory Control Information of Neurotransmitter Pathway Genes in *Caenorhabditis elegans*" — [Genetics 215:665–681](<https://doi.org/10.1534/genetics.120.303206>) - **2022** · Koper, Han, Casas Pastor, Yoshikuni & Maeda, "Evolutionary origin and functional diversification of aminotransferases" —

[J. Biol. Chem. 298:102122](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102122) - **2025** · Singh et al. (incl. Bowie & Senatore), "Evolution of iGluR ligand specificity, polyamine regulation, and ion selectivity inferred from a placozoan epsilon receptor" — [Communications Biology 8:994](https://doi.org/10.1038/s42003-025-08402-3) - **2025** · dos Santos, Melgarejo, Ligabue-Braun & de Oliveira, "Phylogenetic and Structural Analyses of Vesicular Glutamate Transporters" — [Molecular Neurobiology 62:11962–11971](https://doi.org/10.1007/s12035-025-05012-2)

- **1999** · Chen, Cui, Mayer & Gouaux, "Functional characterization of a potassium-selective prokaryotic glutamate receptor" — [Nature 402:817–821] (https://doi.org/10.1038/45568) - **2001** · Attwell & Laughlin, "An Energy Budget for Signaling in the Grey Matter of the Brain" — [J. Cereb. Blood Flow Metab. 21:1133–1145](https://doi.org/10.1097/00004647-200110000-00001) - **2002** · Nelson, Chandrashekar, Hoon, Feng, Zhao, Ryba & Zuker, "An amino-acid taste receptor" — [Nature 416:199–202](https://doi.org/10.1038/nature726) - **2002** · Ikeda, "New Seasonings" — [Chemical Senses 27(9):847–849](https://doi.org/10.1093/chemse/27.9.847) - **2002** · Lindemann, Ogiwara & Ninomiya, "The Discovery of Umami" — [Chemical Senses 27(9):843–844] (https://doi.org/10.1093/chemse/27.9.843) - **2006** · Kuang, Yao, MacLean, Wang, Hampson & Chang, "Ancestral reconstruction of the ligand-binding pocket of Family C G protein-coupled receptors" — [PNAS 103:14050–14055] (https://doi.org/10.1073/pnas.0604717103) - **2010** · Croset et al. (incl. Kaessmann, Gibson & Benton), "Ancient Protostome Origin of Chemosensory Ionotropic Glutamate Receptors and the Evolution of Insect Taste and Olfaction" — [PLoS Genetics 6(8):e1001064](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001064) - **2015** · dos Reis, Thawornwattana, Angelis, Telford, Donoghue & Yang, "Uncertainty in the Timing of Origin of Animals and the Limits of Precision in Molecular Timescales" — [Current Biology 25(22):2939–2950](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4651906/) - **2017** · Smith, Li, Stanley & Smith, "Glutamate Dehydrogenase, a Complex Enzyme at a Crucial

Metabolic Branch Point" — [Neurochemical Research 42(10)](<https://doi.org/10.1007/s11064-017-2428-0>) - **2018** · Ramos-Vicente et al. (incl. Soto & Bayés), "Metazoan evolution of glutamate receptors reveals unreported phylogenetic groups and divergent lineage-specific events" — [eLife 7:e35774] (<https://doi.org/10.7554/eLife.35774>) - **2018** · Toyota et al., "Glutamate triggers long-distance, calcium-based plant defense signaling" — [Science 361(6407):1112–1115] (<https://doi.org/10.1126/science.aat7744>) - **2020** · Serrano-Saiz et al. (incl. Hobert), "Modular Organization of Cis-regulatory Control Information of Neurotransmitter Pathway Genes in *Caenorhabditis elegans*" — [Genetics 215:665–681] (<https://doi.org/10.1534/genetics.120.303206>) - **2022** · Koper, Han, Casas Pastor, Yoshikuni & Maeda, "Evolutionary origin and functional diversification of aminotransferases" — [J. Biol. Chem. 298:102122] (<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102122>) - **2025** · Singh et al. (incl. Bowie & Senatore), "Evolution of iGluR ligand specificity, polyamine regulation, and ion selectivity inferred from a placozoan epsilon receptor" — [Communications Biology 8:994] (<https://doi.org/10.1038/s42003-025-08402-3>) - **2025** · dos Santos, Melgarejo, Ligabue-Braun & de Oliveira, "Phylogenetic and Structural Analyses of Vesicular Glutamate Transporters" — [Molecular Neurobiology 62:11962–11971] (<https://doi.org/10.1007/s12035-025-05012-2>)

GABA and Glycine: The Invention of No

GABA กับไกลซีน: การประดิษฐ์คำว่า "ไม่"

The anaesthetist asks you to count backward from ten. Ten is clear. Nine is clear. Somewhere near eight the edges of the room soften, the sentence you were assembling loses its verb, and seven never arrives — not because you declined it, but because the part of you that would have said it is no longer permitted to speak. From outside this takes about twenty seconds. From inside it takes no time at all, because *inside* is precisely what has been switched off.

วิสัญญีแพทย์ขอให้คุณนับถอยหลังจากสิบ สิบห้า เก้า ห้า รวเลขแปด ขอบห้องเริ่มเลือน
ประโยคที่คุณกำลังประกอบอยู่หล่นกริยาหายไป และเจ็ดไม่มาถึง — ไม่ใช่เพราะคุณไม่
ยอมพูด แต่เพราะส่วนของคนที่พูดมันไม่ได้รับอนุญาตให้พูดอีกแล้ว มองจากข้าง
นอก เรื่องนี้กินเวลาราวยี่สิบวินาที มองจากข้างใน มันไม่กินเวลาเลย เพราะ ภายใน
นั้นแหละคือสิ่งที่ถูกปิดสวิตช์

What entered the vein was propofol, and what propofol did was find a pocket. Its target is the GABA-A receptor, the fast brake of the vertebrate brain: a pentamer, five protein subunits standing in a ring around a central pore like staves around a barrel, opening to admit chloride ions and so pushing the cell further from firing. Where two neighbouring staves meet, a cleft forms. Propofol and etomidate bind one particular cleft, the interface between a β subunit's outward face and an α subunit's inward face, written $\beta+/\alpha-$. Neither drug opens the channel itself; each makes it easier for GABA — gamma-aminobutyric acid — to open it. The syringe adds nothing to your brain. It leans on a lever already installed.

สิ่งที่เข้าเส้นเลือดคือโพรโพออล และสิ่งที่โพรโพออลทำคือหาช่องเล็กๆ ช่องหนึ่งให้เจอ
เข้าของมันคือตัวรับ GABA-A เบรกเร็วของสมองสัตว์มีกระดูกสันหลัง มันเป็นเพ
นตะเมอร์: ซับยูนิตโปรตีนห้าตัวยืนเรียงเป็นวงรอบรูพรุนตรงกลาง เหมือนไม้ระแนงล้อม
ถึง เปิดออกรับไอออนคลอไรด์ แล้วดันเซลล์ให้ห่างจากการยิงสัญญาณออกไปอีก ตรงที่
ไม้ระแนงสองแผ่นข้างกันมาชนกัน เกิดเป็นช่องรอยต่อ โพรโพออลกับอีโอมิเดตจับช่อง
รอยต่อจุดเดียวโดยเฉพาะ คือรอยต่อระหว่างหน้าด้านนอกของซับยูนิตเบตากับหน้าด้าน
ในของซับยูนิตแอลฟา เขียนแทนที่ $\beta+/\alpha-$ ยาทั้งสองตัวไม่ได้เปิดช่องสัญญาณเอง
แต่แต่ละตัวเพียงทำให้ GABA (อ่านว่า กาบา) — กรดแกมมา-อะมิโนบิวทิริก — เปิดมันได้
ง่ายขึ้น เข็มฉีดยาไม่ได้เติมอะไรเข้าสมองคุณเลย มันแค่กดคันโยกที่ติดตั้งไว้อยู่แล้ว

Which lever matters. Reviewing the subunit pharmacology in the British Journal of Anaesthesia in 2017, Hemmings and colleagues set out a dissociation that surgery quietly depends on: the $\beta 3$ subunit carries the immobilising, hypnotic effect — the going under — while a different subunit, $\alpha 5$, carries the amnesia. Unconscious and will-not-remember-this are two effects, routed through two rooms of one very old house. The rooms themselves are not old at all.

คันโยกไหนต่างหากที่สำคัญ Hemmings และคณะทบทวนเภสัชวิทยาของซับยูนิตแต่ละตัวไว้ในวารสาร British Journal of Anaesthesia ปี 2017 และวางข้อแยกส่วนที่การผ่าตัดพึงอยู่เจียบๆ ไว้ดังนี้: ซับยูนิตเบตา 3 นำฤทธิ์ทำให้ยับยั้งไม่ได้และฤทธิ์สะกดหลับ — การสลบ — ส่วนซับยูนิตอีกตัวคือแอลฟา 5 นำฤทธิ์ลบความจำ หดสติ กับ จะจำเรื่องนี้ไม่ได้ เป็นสองผลคนละผล ส่งผ่านสองห้องของบ้านหลังเดียวกันที่เก่ามาก ตัวห้องเองกลับไม่เก่าเลย

Inhibition had to be invented, and the reason is arithmetic. A network whose only word is *go* has no stable state between silence and seizure: every excited cell excites its neighbours, and the endings available are exhaustion or catastrophe. Something has to be able to say no. What nature reached for is almost comically economical. Take glutamate — the *go* signal of the last chapter — remove one carboxyl group as carbon dioxide, and what remains is GABA. The enzyme that does the snipping, glutamic acid decarboxylase or GAD, works with pyridoxal-5'-phosphate, the active form of vitamin B6, on a catalytic fold shared across amino-acid chemistry in all three domains of life. One chemical step separates the brain's principal yes from its principal no. The brake is machined from the accelerator.

การยับยั้งต้องถูกประดิษฐ์ขึ้น และเหตุผลคือเลขคณิต เครือข่ายที่รู้จักคำเดียวคือ ไป ไม่มีสถานะมั่นคงใดอยู่ระหว่างความเจียบบกับอาการชัก เซลล์ที่ถูกกระตุ้นทุกเซลล์กระตุ้นเพื่อนบ้านต่อ และตอนจบมีให้เลือกแค่หมดแรงหรือหายนะ ต้องมีอะไรสักอย่างพูดคำว่าไม่ได้ สิ่งที่ธรรมชาติหยิบมาใช้ประหยัดจนเกือบขบขัน เอากลูตาเมต — สัญญาณไปจากบทที่แล้ว — ตัดหมู่คาร์บอกซิลออกหนึ่งหมู่ในรูปคาร์บอนไดออกไซด์ ที่เหลือคือ GABA เอนไซม์ที่ตัด คือกลูตามิกแอซิดดีคาร์บอกซิเลส หรือ GAD ทำงานคู่กับไพริดอกซาล-5'-ฟอสเฟต รูปร่างฤทธิ์ของวิตามินบี 6 บนรูปพับตัวเร่งปฏิกิริยาที่เคมีของกรดอะมิโนใช้ร่วมกันในสิ่งมีชีวิตทั้งสามโดเมน ขึ้นเคมีขึ้นเดียวกันระหว่างคำว่าใช้หลักของสมองกับคำว่าไม่หลักของมัน เบรกถูกกลึงมาจากคันเร่ง

That economy is tidy enough to invite a false inference: that GAD must therefore be a single deep inheritance. The evidence says otherwise. In *Escherichia coli*, GAD runs glutamate-dependent acid resistance — each decarboxylation consumes a proton, buying roughly two hours of survival at gastric pH, as Capitani and colleagues showed structurally in *The EMBO Journal* in 2003 — and the same system runs in *Shigella*, *Listeria* and *Lactococcus*. Then the archaea break it open. A GAD homolog in the hyperthermophile *Thermococcus kodakarensis*, locus TK1814, was knocked out and found to decarboxylate aspartate instead, feeding β -alanine and coenzyme-A synthesis, with no connection to GABA or to signalling of any kind. *Pyrococcus* makes GABA; its neighbour has aimed the identical fold elsewhere. Plants aimed it elsewhere again, into the **GABA shunt** — cytosolic GAD plus two mitochondrial enzymes routing carbon out of glutamate and back into the citric-acid cycle, doubling as a stress and pH signal. This is not one commit inherited. It is a versatile tool picked up repeatedly, for local reasons.

ความประหยัดขนาดนั้นเรียบง่ายพอจะล่อให้อนุมานผิด: ว่า GAD จึงต้องเป็นมรดกกลิ้งสายเดียว หลักฐานบอกตรงข้าม ใน *Escherichia coli* GAD ทำหน้าที่สร้างความทนกรดที่ขึ้นกับกลูตาเมต — ดีคาร์บอกซิเลตหนึ่งครั้งกินโปรตอนหนึ่งตัว ชื้อเวลารอดได้ราวสองชั่วโมงที่ pH ในกระเพาะ ตามที่ Capitani และคณะแสดงเชิงโครงสร้างไว้ในวารสาร *The EMBO Journal* ปี 2003 — และระบบเดียวกันทำงานใน *Shigella*, *Listeria* และ *Lactococcus* แล้วอาร์เคียก็ทำลายแบบแผนนั้น โฮโมล็อกของ GAD ในจุลินทรีย์ทนความร้อนสูงยิ่ง *Thermococcus kodakarensis* ตำแหน่งยีน TK1814 ถูกน็อกเอาต์ แล้วพบว่ามันดีคาร์บอกซิเลตแอสพาร์เตตแทน ป้อนการสังเคราะห์เบตา-อะลานีนกับโคเอนไซม์เอ ไม่เกี่ยวกับ GABA หรือการส่งสัญญาณแบบใดเลย *Pyrococcus* สร้าง GABA ญาติข้างบ้านของมันเล็งรูปพับเดียวกันไปทีอื่น พืชเล็งไปที่อื่นอีกทาง เข้าสู่ **GABA shunt** — GAD ในไซโทซอลบวกเอนไซม์ไมโทคอนเดรียอีกสองตัว พาคาร์บอนออกจากกลูตาเมตแล้ววกกลับเข้าวัฏจักรกรดซิตริก และทำหน้าที่เป็นสัญญาณความเครียดกับ pH ไปด้วย นี่ไม่ใช่ commit เดียวที่สืบทอดกันมา แต่เป็นเครื่องมืออเนกประสงค์ที่ถูกหยิบขึ้นมาใช้ซ้ำแล้วซ้ำอีก ด้วยเหตุผลเฉพาะถิ่นแต่ละครั้ง

Plants do something stranger too. In Nature Communications in July 2015, Ramesh and colleagues in Matthew Gilliham's Adelaide group showed GABA regulating wheat's aluminium-activated malate transporter TaALMT1 through a short motif resembling the mammalian GABA-A binding site; mutate the motif and GABA sensitivity vanishes while ordinary transport continues. Real, and specific — but not a "plant GABA receptor." ALMT is an anion transporter with no structural kinship to the pentameric channel. GABA tunes it. GABA does not gate it.

พืชยังทำอะไรที่แปลกกว่านั้นอีก ในวารสาร Nature Communications เดือนกรกฎาคม 2015 Ramesh และคณะในกลุ่มวิจัยของ Matthew Gilliham ที่ Adelaide แสดงว่า GABA ควบคุมตัวขนส่งมาเลตที่กระตุ้นด้วยอะลูมิเนียมของข้าวสาลี TaALMT1 ผ่าน ลวดลายสั้นๆ ที่คล้ายตำแหน่งจับ GABA-A ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม กลายพันธุ์ลวดลายนั้น ความไวต่อ GABA หายไป ขณะที่การขนส่งปกติยังเดินต่อ จริง และจำเพาะ — แต่ไม่ใช่ "ตัวรับ GABA ของพืช" ALMT เป็นตัวขนส่งประจุลบที่ไม่มีเครือญาติเชิงโครงสร้างกับ ช่องสัญญาณแบบเพนตะเมอร์เลย GABA ปรับจูนมัน GABA ไม่ได้เปิดปิดมัน

Who makes GABA and who listens for it are separate questions, and the listening side splits again. The fast branch is the Cys-loop superfamily of pentameric ligand-gated ion channels — five subunits around a central pore, each pinned by a signature loop stitched shut between two cysteine residues, which is all the name means — propofol's barrel. In *Genome Biology* in 2005, Tasneem, Iyer, Jakobsson and Aravind found that whole architecture, ligand-binding domain and pore together, already present in several bacteria and in the archaeal genus *Methanosarcina*, and proposed a single lateral transfer into the ancestral eukaryotic lineage followed by one duplication into a cation-selective branch (nicotinic acetylcholine, serotonin-3) and an anion-selective branch (GABA-A, glycine). Two years later Bocquet, Corringer, Changeux and colleagues gave the claim a body: GLIC, a working, proton-gated pentamer from the cyanobacterium *Gloeobacter violaceus*. The barrel is bacterial.

ใครสร้าง GABA กับใครฟัง GABA เป็นคนละคำถาม และฝั่งผู้ฟังยังแยกออกไปอีกชั้น
แขนงเร็วคือซูเปอร์แฟมิลี Cys-loop ของช่องไอออนแบบเพนตะเมอร์ที่ควบคุมด้วยลิแกนด์ — ทำหน่วยย่อยล้อมรูพรุนตรงกลาง แต่ละหน่วยถูกตรึงด้วยห่วงประจำตัวที่เย็บปิดระหว่างซิสเทอีนสองตำแหน่ง ชื่อนี้หมายความว่าแน่น — ถังของโพรโพฟอลนั่นเอง ในวารสาร *Genome Biology* ปี 2005 Tasneem, Iyer, Jakobsson และ Aravind พบสถาปัตยกรรมทั้งชุด โดเมนจับลิแกนด์และรูพรุนครบ อยู่ก่อนแล้วในแบคทีเรียหลายชนิดและในสกุลอาร์เคีย *Methanosarcina* พวกเขาเสนอว่ามีการถ่ายทอดยีนแนวราบครั้งเดียวเข้าสู่สายยูคาริโอตบรรพบุรุษ ตามด้วยการเพิ่มจำนวนหนึ่งครั้งที่แยกเป็นแขนงจำเพาะไอออนบวก (นิโคติโนอะเซทิลโคลีน, เซโรโทนิน-3) กับแขนงจำเพาะไอออนลบ (GABA-A, ไกลซีน) สองปีต่อมา Bocquet, Corringer, Changeux และคณะให้ร่างจริงแก่ข้ออ้างนั้น: GLIC เพนตะเมอร์ที่ทำงานได้และควบคุมด้วยโปรตอน จากไซยาโนแบคทีเรีย *Gloeobacter violaceus* ถังใบนี้เป็นของแบคทีเรีย

What animals built on it was, for a long stretch, less than the textbooks imply. Tsang, Ng, Xu and Xue reported in 2007 that invertebrates carry only one ancestral GABA-A/glycine-receptor-like gene pair. Separate GABA-A and glycine receptors as distinct proteins, the α , β and γ families, the four human clusters on chromosomes 4, 5, 15 and X — all vertebrate, built on two whole-genome duplications plus one tandem duplication. $\beta 3$ and $\alpha 5$ sit as neighbours in the chromosome-15 cluster. The dissociation the anaesthetist relies on is younger than jaws.

สิ่งที่สัตว์ต่อ ยอดจากถึงไบนั้น เป็นเวลานานทีเดียวที่น้อยกว่าตำราบอก Tsang, Ng, Xu และ Xue รายงานในปี 2007 ว่าสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังมียีนคู่บรรพบุรุษที่คล้าย GABA-A/ตัวรับไกลซีนอยู่ คู่เดียว ตัวรับ GABA-A กับตัวรับไกลซีนที่แยกเป็นโปรตีนคนละตัว ตระกูลแอลฟา เบตา และแกมมา กลุ่มยีนสี่กลุ่มของมนุษย์บนโครโมโซม 4, 5, 15 และ X — ทั้งหมดเป็นของสัตว์มีกระดูกสันหลัง สร้างจากการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุด (WGD) สองครั้ง บวกการเพิ่มจำนวนแบบเรียงต่อกัน (tandem duplication) อีกหนึ่งครั้ง เบตา 3 กับแอลฟา 5 นั้นเป็นเพื่อนบ้านกันในกลุ่มยีนบนโครโมโซม 15 ข้อแยกส่วนที่ วิสัญญีแพทย์พึ่งอยู่ อ่อนวัยกว่าชากรรไกร

The slow branch runs deeper. GABA-B receptors are Family-C G-protein-coupled receptors, which conduct no ions but start an internal cascade instead — seconds, not milliseconds. Krishnan and Schiöth's group counted 33 Family-C GPCRs in the demosponge *Amphimedon queenslandica* in 2014, mGluR/GABA-B-type homologs among them, in an animal Vol. I already showed owns a postsynaptic scaffold and no neurons. In the sea anemone *Nematostella vectensis*, four GABA-B homologs carry conserved GABA- and baclofen-binding residues, and baclofen arrests the planula-to-polyp transition and blunts neurogenesis — work still a bioRxiv preprint from April 2019, its peer-review status unconfirmed. The ordering inverts the intuition: slow GABA sensing is confirmed in cnidarians and structurally present in sponges, while fast, synapse-grade, GABA-A-type inhibition has no confirmed instance anywhere below Bilateria.

แขนงช้ายังลึกกว่า ตัวรับ GABA-B เป็นตัวรับที่จับคู่กับโปรตีนจี (GPCR) ประเภท C มันไม่นำไอออน แต่จุดปฏิกริยาถูกใช้ภายในเซลล์แทน — หน่วยเป็นวินาที ไม่ใช่มิลลิวินาที กลุ่มวิจัยของ Krishnan และ Schiöth นับ GPCR ประเภท C ได้ 33 ตัวใน demosponge *Amphimedon queenslandica* เมื่อปี 2014 ในนั้นมีโฮโมล็อกชนิด mGluR/GABA-B รวมอยู่ด้วย และนี่คือสัตว์ตัวที่ Vol. I แสดงไว้แล้วว่ามีการสร้างไซแนปส์แต่ไม่มีเซลล์ประสาท ในดอกไม้ทะเล *Nematostella vectensis* โฮโมล็อกของ GABA-B สี่ตัวมีกรดอะมิโนตกค้างที่จับ GABA และแบโคลเฟนอนุรักษ์ไว้ครบ และแบโคลเฟนหยุดการเปลี่ยนผ่านจากพลาซูลาเป็นโพลิป พร้อมลดทอนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ — งานชิ้นนี้ยังเป็นพรีปริ้นต์บน bioRxiv จากเดือนเมษายน 2019 สถานะการตรวจสอบโดยผู้ทรงคุณวุฒิยังยืนยันไม่ได้ ลำดับนี้กลับหัวสัญญาณ: การรับรู้ GABA แบบช้ายืนยันแล้วในไนดาเรียน และปรากฏเชิงโครงสร้างในฟองน้ำ ส่วนการยับยั้งชนิด GABA-A แบบเร็วระดับไซแนปส์ ยังไม่มีตัวอย่างที่ยืนยันได้ในกลุ่มใดต่ำกว่า Bilateria

Glycine's half was settled by poison and by cats. Strychnine — isolated from *Strychnos nux-vomica* seeds by Pelletier and Caventou in 1818–19, thereafter the reliable villain of detective fiction — is a competitive antagonist at the glycine receptor, and it kills by *disinhibition*: it excites nothing, it merely lifts glycine's brake off motor neurons, and the body convulses itself to death on its own reflexes. Glycine's day job, dominant fast inhibition in spinal cord and brainstem, was pinned down by Aprison and Werman in 1965, measuring free amino acids in cat spinal cord and finding ventral-horn glycine above both GABA and glutamate exactly where inhibitory interneurons cluster. GABA's own confirmation came a year later, when Otsuka, Iversen, Hall and Kravitz caught it leaving an identified inhibitory axon on stimulation — in a lobster whose posture Vol. I's eleventh chapter would later turn on. Glycine works the far side of the wall as well, as a required co-agonist at the excitatory NMDA receptor, though in the forebrain that seat is largely taken by D-serine, identified by Wolosker and colleagues in 2000 and three to four times more potent there. Its maker, serine racemase, is far older than the job: the gene family spans at least eight invertebrate phyla and first duplicates at the eumetazoan ancestor, after sponges branched off. Old enzyme, late wiring — GABA's story told small.

ครึ่งของไกลซีนถูกคลี่คลายด้วยยาพิษและด้วยแมว สตริกนิน — Pelletier และ Caventou สกัดจากเมล็ด *Strychnos nux-vomica* ในปี 1818–19 จากนั้นก็เป็นตัวร้ายขาประจำของนิยายสืบสวน — เป็นตัวต้านแบบแข่งขันที่ตัวรับไกลซีน และมันฆ่าด้วยการยับยั้งการยับยั้ง: มันไม่กระตุ้นอะไรเลย มันแค่ยกเบรกของไกลซีนออกจากเซลล์ประสาทสั่งการ แล้วร่างกายก็ชักตัวเองตายด้วยปฏิกิริยาสะท้อนกลับของตัวเอง งานประจำของไกลซีน คือการยับยั้งแบบเร็วที่โครงไขสันหลังและก้านสมอง ถูกตรึงโดย Aprison และ Werman ในปี 1965 ทั้งสองวัดกรดอะมิโนอิสระในไขสันหลังแมว และพบไกลซีนที่เขาส่วหน้า (ventral horn) มากกว่าทั้ง GABA และกลูตาเมต ตรงจุดที่อินเตอร์นิวรอนยับยั้งกระตุ้น GABA ได้รับการยืนยันในอีกหนึ่งปีถัดมา เมื่อ Otsuka, Iversen, Hall และ Kravitz จับมันได้ขณะออกจากแอกซอนยับยั้งที่ระบุตัวได้เมื่อถูกกระตุ้น — ในกึ่งมิ่งกรตัวที่ทำทางของมันจะกลายเป็นแกนของบทที่สิบเอ็ดใน Vol. I ในเวลาต่อมา ไกลซีนทำงานอีกฟากของกำแพงด้วย ในฐานะโคอะโกนิสต์ที่จำเป็นของตัว

รับกระตุ้น NMDA แม้ในสมองส่วนหน้า ที่นั่นนั้นส่วนใหญ่ถูก D-เซรีนยึดไป Wolosker และคณะระบุตัว D-เซรีนได้ในปี 2000 และมันแรงกว่าที่นั่นสามถึงสี่เท่า ผู้สร้างของมัน เอนไซม์เซรีนราซีเมส เก่ากว่างานที่มันทำมาก: ตระกูลยีนนี้กินพื้นที่อย่างน้อยแปดไฟล์มของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง และเพิ่มจำนวนครั้งแรกที่บรรพบุรุษยูเมทาโซอัน หลัง ฟองน้ำแยกสายออกไปแล้ว เอนไซม์เก่า เดินสายที่หลัง — เรื่องของ GABA เล่าแบบ ย่อส่วน

When Homology Lies

เมื่อโฮโมโลยีโกหก

The sharpest test arrived in 2025, and it failed the intuition badly. *Nematostella*'s genome holds 42 channels of the GABA-A/glycine superfamily, and 37 of them fall in a cnidarian-specific radiation that looks, by every sequence metric available, like a set of GABA-A receptors; *Hydra* contributes ten more to the same radiation. Ojha and colleagues cloned seven testable members of the *Nematostella* set and expressed them in *Xenopus* oocytes — frog eggs, the standard host for asking a channel what it listens for.

บททดสอบที่คมที่สุดมาถึงในปี 2025 และสัญญาณทดสอบตกยับ จีโนมของ *Nematostella* มีช่องสัญญาณในซูเปอร์แฟมิลี GABA-A/ไกลซีน 42 ตัว ในจำนวนนั้น 37 ตัวอยู่ในการแตกแขนงเฉพาะของไนดาเรียน ที่ทุกมาตรวัดลำดับพันธุกรรมที่มีอยู่บอกว่า เป็นชุดตัวรับ GABA-A; *Hydra* เพิ่มให้อีกสิบตัวในการแตกแขนงเดียวกัน Ojha และคณะ โคลนสมาชิกที่ทดสอบได้เจ็ดตัวจากชุดของ *Nematostella* แล้วแสดงออกในโอโอไซด์ ของ *Xenopus* — ไข่กบ โฮสต์มาตรฐานสำหรับถามช่องสัญญาณว่ามันฟังสารตัวไหน

None responded to GABA. None responded to glycine. Three responded to **glutamate**, and were renamed nvGluCl-1, -2 and -3. They are genuinely chloride-selective — substituting bulky gluconate for chloride shifted the reversal potential exactly as a chloride channel requires — and picrotoxin, the classic GABA-A blocker, blocks them like the real thing. The glutamate response runs through a single lysine, K229; mutate it to threonine and the response is gone. The work was posted as a bioRxiv preprint in July 2025 and published in Advanced Science in May 2026; the ledger below grades it as peer-reviewed.

ไม่มีตัวไหนตอบสนองต่อ GABA ไม่มีตัวไหนตอบสนองต่อไกลซีน สามตัวตอบสนองต่อกลูตาเมต และถูกตั้งชื่อใหม่ว่า nvGluCl-1, -2 และ -3 มันจำเพาะต่อคลอไรด์จริง — แทนคลอไรด์ด้วยกลูโคเนตที่ตัวใหญ่กว่า ศักยภาพกลับขั้วเลื่อนไปตรงตามที่ช่องคลอไรด์ต้องเป็น — และพิโครทอกซิน ตัวบล็อก GABA-A แบบดั้งเดิม บล็อกมันได้เหมือนของจริง การตอบสนองต่อกลูตาเมตวิ่งผ่านไลซีนตำแหน่งเดียวคือ K229 กลายพันธุ์เป็นทรีโอนีน การตอบสนองหายไป งานนี้เผยแพร่เป็นพรีปริ้นต์บน bioRxiv เดือนกรกฎาคม 2025 และตีพิมพ์ในวารสาร Advanced Science เดือนพฤษภาคม 2026; บันทึกด้านล่างให้เกร็ดงานนี้ว่าผ่านการตรวจสอบโดยผู้ทรงคุณวุฒิแล้ว

The lesson is not that the channels are fake. They are real, ancient, pentameric, chloride-conducting and inhibitory. The lesson is that ligand identity — the actual word a channel listens for — is cheap to gain and cheap to lose, and one lysine can move it. Homology-based annotation, the workhorse that assigns names to genes in every newly sequenced genome, said GABA-A receptor and was wrong about the only thing that mattered. Function must be shown, never inferred from resemblance. Ctenophores sharpen the point: their genomes, as Vol. I's ninth chapter established, carry ionotropic glutamate receptors and no Cys-loop anion-channel superfamily at all.

บทเรียนไม่ใช่ว่าช่องสัญญาณพวกนี้เป็นของปลอม มันเป็นเรื่องจริง เก้าแก้ว เป็นเพนตะเมอร์ นำคลอไรด์ และยับยั้ง บทเรียนคืออัตลักษณ์ของลิแกนด์ — คำที่ช่องสัญญาณตัวหนึ่งฟังอยู่จริง — ได้มาถูกและเสียไปถูก ไลซีนตำแหน่งเดียวก็ย้ายมันได้ การกำกับชื่อจากโฮโมโลยี มาใช้งานที่ตั้งชื่อยีนในทุกจีโนมที่เพิ่งถอดรหัส บอกว่าตัวรับ GABA-A และผิดในเรื่องเดียวที่สำคัญ ฟังก์ชันต้องแสดงให้เห็น ไม่ใช่อนุมานจากความคล้าย ทีโนฟอร์ตอกย้ำประเด็นนี้ให้คมขึ้นอีก: จีโนมของพวกมัน ตามที่บทที่เก้าของ Vol. I พิสูจน์ไว้ มีตัวรับกลูตาเมตชนิดไอโอโนโทรปิก แต่ไม่มีซูเปอร์แฟมิลีช่องไอออนลบแบบ Cys-loop เลย

The same discipline handles the supplement shelf, honestly rather than cheaply. The blood-brain-barrier literature has contradicted itself since 1958: studies in 1958, 1971 and 1988 found no crossing, four more between 1980 and 2002 found minuscule crossing, and the question has never been tested directly in humans. In mice, GABA leaves the brain roughly seventeen times faster than it enters — which alone could imitate impermeability in an organ that demonstrably carries GABA transporters. What the gut itself does with the molecule is better established: Philip Strandwitz's group isolated KLE1738, a human gut bacterium that grows on GABA and on nothing else they tested, depending on *Bacteroides fragilis* to release it — a resident of the human body whose only known food is the brain's word for no. On benefit, Hepsomali, Groeger, Nishihira and Scholey's review of fourteen placebo-controlled human trials found limited evidence for stress and very limited evidence for sleep. So: we do not know whether or how oral GABA reaches a brain, and the trial evidence is thin. Not fake. Not proven. Meanwhile the receptor family anaesthetists silence outright is the same one whose autoimmune destruction — anti-GAD65 antibodies, sometimes alongside glycine-receptor antibodies — produces the rigidity and spasm of stiff-person syndrome. This is not a mood molecule. It is a load-bearing dial, and bodies break when it slips.

วินัยเดียวกันจัดการชั้นวางอาหารเสริมได้ด้วย แบบซื้อตรง ไม่ใช่แบบมั่งง่าย วรรณกรรมเรื่องด่านกันเลือด-สมองขัดกันเองมาตั้งแต่ปี 1958: การศึกษาในปี 1958, 1971 และ 1988 ไม่พบการข้ามผ่าน อีกสี่การศึกษาระหว่างปี 1980 ถึง 2002 พบการข้ามผ่านเพียงจั่ว และคำถามนี้ไม่เคยถูกทดสอบตรงๆ ในมนุษย์ ในหนู GABA ออกจากสมองเร็วกว่าเข้าราวสิบเจ็ดเท่า — ข้อนี้อย่างเดียวกั้เลียนแบบความซึมผ่านไม่ได้ได้แล้ว ในอวัยวะที่มีตัวขนส่ง GABA อยู่จริงตามที่แสดงให้เห็น สิ่งที่ไล่ไส้เองทำกับโมเลกุลนี้มีหลักฐานแน่นกว่า: กลุ่มวิจัยของ Philip Strandwitz แยก KLE1738 แบคทีเรียในลำไส้มนุษย์ที่โตได้ด้วย GABA และไม่ได้ด้วยสิ่งอื่นใดที่พวกเขาทดสอบ โดยพึ่ง *Bacteroides fragilis* ให้ปล่อยมันออกมา — ผู้อาศัยในร่างกายมนุษย์ที่อาหารชนิดเดียวที่รู้จักคือคำว่าไม่ของสมอง ด้านประโยชน์ การทบทวนการทดลองในมนุษย์แบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกสืบถึงการทดลองของ Hepsomali, Groeger, Nishihira และ Scholey พบหลักฐานจำกัดสำหรับความเครียด และหลักฐานจำกัดมากสำหรับการนอนหลับ สรุปคือ: เราไม่รู้ว่ GABA แบบ

กินไปถึงสมองหรือไม่ หรือไปถึงอย่างไร และหลักฐานจากการทดลองยังบาง ไม่ใช่ของปลอม ยังไม่ได้พิสูจน์ ขณะเดียวกัน ตระกูลตัวรับที่วิวิธพันธุ์แพทย์ปิดเสียงสนิท ก็เป็นตระกูลเดียวกับที่ภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง — แอนติบอดีต่อต้าน GAD65 บางครั้งควบคู่กับแอนติบอดีต่อต้านตัวรับไกลซีน — ก่อให้เกิดอาการเกร็งและชักกระตุกของโรค stiff-person syndrome นี่ไม่ใช่โมเลกุลแห่งอารมณ์ มันคือปั๊มปรับที่รับน้ำหนัก และร่างกายพังเมื่อมันเลื่อนหลุด

The honest standing is a gap with a definite shape. Both halves of inhibition are old, and old separately: a promiscuous decarboxylase making GABA in some lineages and quite different things in others, and a bacterial barrel borrowed for purposes nobody has recovered. What no one has dated is the coincidence — the moment a lineage that happened to synthesise GABA also happened to evolve a pocket that recognised it, in the same cells, at the same time. That conjunction, not either part alone, is the commit worth finding, and the log is blank exactly where it should read. The next molecule made the opposite bargain: it committed early, spread everywhere, and settled most of itself somewhere with nothing to do with thinking at all.

สถานะที่เชื่อตรงที่สุดคือช่องว่างที่มีรูปทรงแน่ชัด ครึ่งทั้งสองของการยับยั้งเก่าแก่ และเก่าแก่แยกกัน: เอนไซม์ดีคาร์บอกซิเลสไม่เลือกหน้าที่สร้าง GABA ในบางสายวิวัฒนาการ และสร้างของต่างออกไปโดยสิ้นเชิงในสายอื่น กับถังแบคทีเรียที่ถูกยืมไปใช้เพื่อจุดประสงค์ที่ไม่มีใครสืบค้นมาได้ สิ่งที่ไม่มีใครกำหนดอายุได้คือความบังเอิญ — ช่วงเวลาที่สายวิวัฒนาการหนึ่งบังเอิญสังเคราะห์ GABA ได้ และบังเอิญวิวัฒนาการช่องที่จดจำมันได้ด้วย ในเซลล์เดียวกัน ในเวลาเดียวกัน การประจวบกันนั้น ไม่ใช่ส่วนใดส่วนหนึ่งลำพังคือ commit ที่คุ้มค่าจะหา และบันทึกกว้างเปล่าตรงจุดที่มันควรอ่านได้พอดี โมเลกุลตัวถัดไปต่อรองกลับด้าน: มันคอมมิตแต่เนิ่นๆ แพร่ไปทั่ว และตั้งถิ่นฐานส่วนใหญ่ของตัวเองในที่ที่ไม่เกี่ยวกับการคิดเลย

Commit Ledger

Commit Ledger

| Function | First commit | Grade | What would move the date |
|---|---|---|---| | GABA synthesis (GAD, as metabolite) | No single-origin date
defensible; GABA-specific activity looks polyphyletic — *Pyrococcus* positive,
Thermococcus repurposed to aspartate decarboxylase (comparative
genomics, confirmed by knockout) | **C** | A dated GAD-specific phylogeny
with ancestral-substrate reconstruction across Archaea | | GABA shunt in
plants | Undated in sources located; called "ancient and conserved" without
a cited phylogeny (assertion only) | **D** | A dated GAD phylogeny across
charophyte algae → bryophytes → vascular plants | | Cys-loop channel
architecture, before any ligand specificity | Present in bacteria and one
archaeal genus, therefore necessarily pre-animal; no numeric date —
comparative genomics plus one solved bacterial structure | **B** | Resolving
single lateral transfer against multiple transfers or vertical inheritance | |
GABA-A/glycine-receptor-like gene pair (existence; ligand unconfirmed) | ≤
the bilaterian ancestor: crown Bilateria 595.7–688.3 Mya, Bayesian
molecular clock (dos Reis et al. 2015, via Vol. I ch. 09) | **B** | Functional
deorphanisation of this exact gene pair in a basal bilaterian | | Fast
ionotropic GABA-gated inhibition (true GABA-A function) | Not
demonstrated below Bilateria as of 2026, and absent in *Nematostella* on
functional test; lower bound unknown, upper bound ≤ crown Eumetazoa
625.9–746.2 Mya, Bayesian clock (via Vol. I ch. 09) | **A** for the negative result
(expression + mutagenesis) · **D** for any positive date | A cloned, GABA-
responsive Cys-loop channel from any early bilaterian | | GABA-B
(metabotropic) receptor existence | Functionally active in Cnidaria,
structurally present in the pre-neural demosponge *Amphimedon*; genome
survey plus pharmacology, no clock date | **B** overall · **C** for sponge-level
binding (homology only) | A ligand-binding or functional test of the sponge
Family-C homologs | | GABA confirmed as a synaptic inhibitory transmitter |
1966 — stimulus-evoked release from an identified inhibitory axon;
documentary record, not a clock estimate | **A** (1950 discovery, 1957–63
localisation, 1966 release) | Not applicable — historical record | | Glycine
confirmed as an inhibitory transmitter | 1965 — regional concentration
measurement in cat spinal cord, corroborated later | **B** | Not applicable —
historical record | | D-serine as NMDA co-agonist (human-salient role) |
2000 — biochemical identification, widely replicated; the racemase family

first duplicates at the eumetazoan ancestor, after the sponge split (comparative genomics) | **A** function · **C** age of the regulated enzyme | Ancestral-state reconstruction of serine-racemase regulation outside chordates | | Inhibition itself (fast chemically gated hyperpolarisation, any ligand) | Confirmed in Cnidaria — glutamate-gated chloride channels and GABA-B effects in *Nematostella* and *Hydra*; whether it predates the cnidarian/ctenophore split is unresolved, ctenophores carrying no Cys-loop anion-channel superfamily | **B** in Cnidaria · **D** before Cnidaria | A confirmed anion-selective Cys-loop channel, any ligand, in a ctenophore genome |

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ | |---|---|---|---| | การสังเคราะห์ GABA (GAD ในฐานะเมแทบอลิต์) | ไม่มีวันที่กำเนิดเดียวที่ปกป้องได้; กิจกรรมจำเพาะต่อ GABA ดูเป็นแบบหลายสายกำเนิด — *Pyrococcus* ให้ผลบวก *Thermococcus* ถูกนำไปใช้ใหม่เป็นแอสพาร์เตตดีคาร์บอกซิเลส (จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบ ยืนยันด้วยการน็อกเอาต์ยีน) | **C** | แผนภูมิวิวัฒนาการการจำเพาะต่อ GAD ที่กำหนดอายุไว้ พร้อมการสร้างสรรค์ตั้งต้นบรรพบุรุษขึ้นใหม่ทั่วทั้งอาร์เคีย | | GABA shunt ในพืช | ไม่ระบุอายุในแหล่งข้อมูลที่ค้นพบ; ถูกเรียกว่า "เก่าแก่และอนุรักษ์ไว้" โดยไม่มีแผนภูมิวิวัฒนาการอ้างอิง (เป็นเพียงข้ออ้างลอยๆ) | **D** | แผนภูมิวิวัฒนาการของ GAD ที่กำหนดอายุไว้ ครอบคลุมตั้งแต่สาหร่ายคาโรไฟต์ → ไบรโอไฟต์ → พืชมีท่อลำเลียง | | สถาปัตยกรรมช่องสัญญาณ Cys-loop ก่อนจะมีความจำเพาะต่อลิแกนด์ใดๆ | มีอยู่ในแบคทีเรียและอาร์เคียหนึ่งสกุล จึงต้องเกิดก่อนสัตว์อย่างแน่นอน; ไม่มีวันที่เป็นตัวเลข — จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบ บวกโครงสร้างแบคทีเรียที่ถูกไขแล้วหนึ่งโครงสร้าง | **B** | การชี้ขาดว่าเป็นการถ่ายทอดยีนตามแนวราบเพียงครั้งเดียว เทียบกับการถ่ายทอดหลายครั้งหรือการสืบทอดตามแนวตั้ง | | ยีนคู่ที่คล้ายตัวรับ GABA-A/ไกลซีน (การดำรงอยู่; ลิแกนด์ยังไม่ยืนยัน) | ≤ บรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน (bilaterian): crown Bilateria 595.7–688.3 Mya, นาฬิกาโมเลกุลแบบเบย์เซียน (dos Reis et al. 2015, ผ่าน Vol. I บทที่ 09) | **B** | การระบุลิแกนด์เชิงฟังก์ชันของยีนคู่นี้โดยเฉพาะ ในปลาที่เรียนฐานราก | | การยับยั้งชนิดไอโอโนโทรปิกที่ควบคุมด้วย GABA แบบเร็ว (ฟังก์ชัน GABA-A ที่แท้จริง) | ยังไม่มีการพิสูจน์ในกลุ่มที่ต่ำกว่า Bilateria ณ ปี 2026 และไม่พบใน *Nematostella* จากการทดสอบเชิงฟังก์ชัน; ขอบล่างไม่ทราบแน่ชัด ขอบบน ≤ crown Eumetazoa 625.9–746.2 Mya, นาฬิกาแบบเบย์เซียน (ผ่าน Vol. I บทที่ 09) | **A** สำหรับผลลบ (การแสดงออก + การก่อกลายพันธุ์) ·

D สำหรับวันที่เชิงบวกใดๆ | ช่องสัญญาณ Cys-loop ที่ตอบสนองต่อ GABA และถูกโคลนได้ จากปลาที่เรียนยุคต้นตัวใดก็ตาม | | การดำรงอยู่ของตัวรับ GABA-B (เมตาบอโทรปิก) | ทำงานได้จริงใน Cnidaria ปรากฏเชิงโครงสร้างใน demosponge ก่อนมีระบบประสาทอย่าง Amphimedon; การสำรวจจีโนมบวกละอองช่อไม่มีวันที่จากนาฟิกาโมเลกุล | **B** โดยรวม · **C** สำหรับการจับในระดับฟองน้ำ (จากโฮโมโลยีเท่านั้น) | การทดสอบการจับลิแกนด์หรือการทดสอบเชิงฟังก์ชันของโฮโมล็อกตระกูล C ในฟองน้ำ | | GABA ได้รับการยืนยันว่าเป็นสารสื่อประสาทยับยั้งที่ไซแนปส์ | 1966 — การปล่อยที่กระตุ้นได้จากแอกซอนยับยั้งที่ระบุตัวได้; บันทึกเชิงเอกสาร ไม่ใช่ค่าประมาณจากนาฟิกาโมเลกุล | **A** (การค้นพบปี 1950, การระบุตำแหน่งปี 1957–63, การปล่อยปี 1966) | ไม่เกี่ยวข้อง — บันทึกทางประวัติศาสตร์ | | โกลซีนได้รับการยืนยันว่าเป็นสารสื่อประสาทยับยั้ง | 1965 — การวัดความเข้มข้นเฉพาะบริเวณในไซแนปส์หลังแอมวได้รับการยืนยันเพิ่มเติมในภายหลัง | **B** | ไม่เกี่ยวข้อง — บันทึกทางประวัติศาสตร์ | | D-เซรีนในฐานะโคอะโกนิสต์ของ NMDA (บทบาทที่โดดเด่นในมนุษย์) | 2000 — การระบุตัวตนทางชีวเคมี ทำซ้ำได้อย่างกว้างขวาง; ตระกูลราซีเมสเพิ่มจำนวนครั้งแรกที่บรรพบุรุษยูเมทาโซอัน หลังฟองน้ำแยกสายออกไป (จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบ) | **A** ฟังก์ชัน · **C** อายุของเอนไซม์ที่ถูกควบคุม | การสร้างสถานะบรรพบุรุษขึ้นใหม่ของการควบคุมเซรีนราซีเมสนอกกลุ่มคอร์เดต | | การยับยั้งในตัวเอง (การเพิ่มซ้ำเกินแบบเร็วที่ควบคุมด้วยเคมีไม่ว่าลิแกนด์ใด) | ยืนยันแล้วใน Cnidaria — ช่องคลอไรด์ที่ควบคุมด้วยกลูตาเมตและผลของ GABA-B ใน Nematostella และ Hydra; ยังไม่ชัดเจนว่ามันเกิดก่อนการแยกสายในดาเรียน/ทีโนฟอร์หรือไม่ เนื่องจากทีโนฟอร์ไม่มีซูเปอร์แฟมิลีช่องไอออนแบบ Cys-loop เลย | **B** ใน Cnidaria · **D** ก่อน Cnidaria | ช่องสัญญาณ Cys-loop ที่จำเพาะต่อไอออนลบซึ่งยืนยันแล้ว ไม่ว่าลิแกนด์ใด ในจีโนมทีโนฟอร์ |

Overtuned if: a GABA-A/glycine-receptor-like gene from a basal bilaterian invertebrate is functionally cloned and shown to respond to GABA itself, pushing true ionotropic GABA-gated inhibition into or below early Bilateria rather than leaving it, as the evidence now does, effectively undated there.

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: ยีนที่คล้ายตัวรับ GABA-A/ไกลซีนจากสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังกลุ่มโปลาที่เรียนฐานราก ถูกโคลนเชิงฟังก์ชันและแสดงว่าตอบสนองต่อ GABA เองได้จริง ผลให้การยับยั้งชนิดไอโอโนโทรปิกที่ควบคุมด้วย GABA แท้ๆ ตกไปอยู่ใน Bilateria ยุคต้นหรือลึกกว่านั้น แทนที่จะปล่อยให้มันไร้อายุอยู่ตรงนั้น อย่างที่หลักฐานปัจจุบันทำอยู่

Sources

Sources

- **2017** · Hemmings et al., "Role of GABA-A receptor subtypes in the behavioural effects of intravenous general anaesthetics" — [British Journal of Anaesthesia 119:i167](https://academic.oup.com/bja/article/119/suppl_1/i167) - **2003** · Capitani et al., "Crystal structure and functional analysis of *E. coli* glutamate decarboxylase" — [EMBO Journal](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC175793/) - **2012** · "Glutamate decarboxylase-dependent acid resistance in orally acquired bacteria" — [Molecular Microbiology](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995042/) - **2014** · Knockout of *Thermococcus kodakarensis* TK1814, showing aspartate-decarboxylase function — [Journal of Bacteriology](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3957723/) - **2015** · Ramesh et al., "GABA signalling modulates plant growth by directly regulating the activity of plant-specific anion transporters" — [Nature Communications 6:7879](https://doi.org/10.1038/ncomms8879) - **2005** · Tasneem, Iyer, Jakobsson & Aravind, "Identification of the prokaryotic ligand-gated ion channels and their implications for the mechanisms and origins of animal Cys-loop ion channels" — [Genome Biology 6:R4](https://doi.org/10.1186/gb-2004-6-1-r4) - **2007** · Bocquet, Carvalho, Cartaud, Neyton, Poupon, Taly, Grutter, Changeux & Corringer, "A prokaryotic proton-gated ion channel from the nicotinic acetylcholine receptor family" — [Nature 445:116–119](https://doi.org/10.1038/nature05371) - **2007** · Tsang, Ng, Xu & Xue, "The Evolution of GABAA Receptor-Like Genes" — [Molecular Biology and Evolution 24(2):599–610](https://doi.org/10.1093/molbev/msl188) - **2014** · Krishnan, Dnyansagar, Sällman Almén, Williams, Fredriksson, Manoj & Schiöth, Family-C GPCRs in *Amphimedon* — [BMC Evolutionary Biology](https://doi.org/10.1186/s12862-014-0270-4) - **2019** · GABA-B receptors and baclofen-arrested metamorphosis in *Nematostella* — [bioRxiv 621060](https://doi.org/10.1101/621060) — **preprint; peer review unconfirmed** - **2026** · Ojha et al., "Functional Analysis of Ligand-Gated Chloride Channels in a Cnidarian Sheds Light on the Evolution of Inhibitory Signaling" — [Advanced Science](https://doi.org/10.1002/advs.202515481); first posted as [bioRxiv 2025.07.26.666939](https://doi.org/10.1101/2025.07.26.666939) - **2010** · "Early History of Glycine Receptor Biology in Mammalian Spinal Cord Circuits" (synthesising Aprison & Werman 1965) — [Frontiers in Molecular Neuroscience 3:8](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2889717/) -

1966 · Otsuka, Iversen, Hall & Kravitz, "Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster" — [PNAS 56:1110](https://doi.org/10.1073/pnas.56.4.1110) - **2000** · Wolosker et al., "D-Serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor" — [PNAS 97:4926](https://doi.org/10.1073/pnas.97.9.4926) - **2015** · Serine/aspartate racemase across invertebrate phyla — [Amino Acids](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26352274/), with [2022 follow-up](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35997160/) - **2020** · Hepsomali, Groeger, Nishihira & Scholey, "Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review" — [Frontiers in Neuroscience 14:923](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00923) - **2019** · Strandwitz et al., "GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota" — [Nature Microbiology 4:396-403](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0307-3) - **2018** · McVean, "GABA Supplements: Glorious, Gimmicky or Just Garbage?" — [McGill Office for Science and Society](https://www.mcgill.ca/oss/article/health/gaba-supplements-glorious-gimmicky-or-just-garbage) — **science communication, not primary literature** - **2015** · "Antibodies to Inhibitory Synaptic Proteins in Neurological Syndromes Associated with Glutamic Acid Decarboxylase Autoimmunity" — [PMC4361655](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4361655/) - **2017** · Hemmings et al., "Role of GABA-A receptor subtypes in the behavioural effects of intravenous general anaesthetics" — [British Journal of Anaesthesia 119:i167](https://academic.oup.com/bja/article/119/suppl_1/i167) - **2003** · Capitani et al., "Crystal structure and functional analysis of E. coli glutamate decarboxylase" — [EMBO Journal](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC175793/) - **2012** · "Glutamate decarboxylase-dependent acid resistance in orally acquired bacteria" — [Molecular Microbiology](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995042/) - **2014** · Knockout of *Thermococcus kodakarensis* TK1814, showing aspartate-decarboxylase function — [Journal of Bacteriology](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3957723/) - **2015** · Ramesh et al., "GABA signalling modulates plant growth by directly regulating

the activity of plant-specific anion transporters" — [Nature Communications 6:7879](https://doi.org/10.1038/ncomms8879) - **2005** · Tasneem, Iyer, Jakobsson & Aravind, "Identification of the prokaryotic ligand-gated ion channels and their implications for the mechanisms and origins of animal Cys-loop ion channels" — [Genome Biology 6:R4](https://doi.org/10.1186/gb-2004-6-1-r4) - **2007** · Bocquet, Carvalho, Cartaud, Neyton, Poupon, Taly, Grutter, Changeux & Corringer, "A prokaryotic proton-gated ion channel from the nicotinic acetylcholine receptor family" — [Nature 445:116–119](https://doi.org/10.1038/nature05371) - **2007** · Tsang, Ng, Xu & Xue, "The Evolution of GABAA Receptor-Like Genes" — [Molecular Biology and Evolution 24(2):599–610](https://doi.org/10.1093/molbev/msl188) - **2014** · Krishnan, Dnyansagar, Sällman Almén, Williams, Fredriksson, Manoj & Schiöth, Family-C GPCRs in Amphimedon — [BMC Evolutionary Biology](https://doi.org/10.1186/s12862-014-0270-4) - **2019** · GABA-B receptors and baclofen-arrested metamorphosis in *Nematostella* — [bioRxiv 621060](https://doi.org/10.1101/621060) — **preprint; peer review unconfirmed** - **2026** · Ojha et al., "Functional Analysis of Ligand-Gated Chloride Channels in a Cnidarian Sheds Light on the Evolution of Inhibitory Signaling" — [Advanced Science](https://doi.org/10.1002/adv.202515481); first posted as [bioRxiv 2025.07.26.666939](https://doi.org/10.1101/2025.07.26.666939) - **2010** · "Early History of Glycine Receptor Biology in Mammalian Spinal Cord Circuits" (synthesising Aprison & Werman 1965) — [Frontiers in Molecular Neuroscience 3:8](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2889717/) - **1966** · Otsuka, Iversen, Hall & Kravitz, "Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster" — [PNAS 56:1110](https://doi.org/10.1073/pnas.56.4.1110) - **2000** · Wolosker et al., "D-Serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor" — [PNAS 97:4926](https://doi.org/10.1073/pnas.97.9.4926) - **2015** · Serine/aspartate racemase across invertebrate phyla — [Amino Acids](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26352274/), with [2022 follow-up](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35997160/) - **2020** · Hepsomali,

Groeger, Nishihira & Scholey, "Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review" — [Frontiers in Neuroscience 14:923](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00923) - **2019** · Strandwitz et al., "GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota" — [Nature Microbiology 4:396–403](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0307-3) - **2018** · McVean, "GABA Supplements: Glorious, Gimmicky or Just Garbage?" — [McGill Office for Science and Society](https://www.mcgill.ca/oss/article/health/gaba-supplements-glorious-gimmicky-or-just-garbage) — **science communication, not primary literature** - **2015** · "Antibodies to Inhibitory Synaptic Proteins in Neurological Syndromes Associated with Glutamic Acid Decarboxylase Autoimmunity" — [PMC4361655] (https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4361655/)

Serotonin: The Thermostat

เซโรโทนิน: เทอร์โมสแตทของร่างกาย

A blade slips in a kitchen and opens a shallow cut across a fingertip. Within seconds platelets are piling into the gap and gluing themselves together, and every one of them carries serotonin it did not make. Platelets cannot build the molecule at all: they scavenged it from blood plasma using SERT, the serotonin transporter, and packed it into two to eight dense granules apiece using a vesicular transporter called VMAT-1. At the wound they degranulate, and the spilled serotonin lands back on their own surface receptors, 5-HT_{2A} and 5-HT₃. Aggregation amplifies. The vessel constricts. The bleeding slows, in a closed chemical loop with no nerve involved anywhere in it. The most famous brain chemical in the world has just worked a shift as a logistics contractor.

เกล็ดเลือดทุกตัวที่อุดแผลมีเซโรโทนินที่มันไม่ได้สร้างเอง มีเซโรโทนินในครัว
เปิดแผลตื่นขวางปลายนิ้ว ไม่ก็วินาทีเกล็ดเลือดก็กรูเข้าอุดช่องว่างและเกาะติดกัน
เกล็ดเลือดสร้างโมเลกุลนี้ไม่ได้เลย มันเก็บเซโรโทนินจากพลาสมาเลือดผ่าน SERT ตัว
ขนส่งเซโรโทนิน แล้วบรรจุลงแกรนูลหนาแน่น 2 ถึง 8 เม็ดต่อตัว ด้วยตัวขนส่งในเวสิเคิล
ชื่อ VMAT-1 ถึงบาดแผล มันปล่อยแกรนูลออก เซโรโทนินที่หลั่งออกมาตกลงบนตัวรับ
บนผิวของมันเอง คือ 5-HT_{2A} และ 5-HT₃ การเกาะกลุ่มทวีขึ้น หลอดเลือดหดตัว เลือด
ไหลช้าลง ทั้งหมดเป็นวงจรเคมีปิดที่ไม่มีเส้นประสาทเกี่ยวข้องสักจุด สารเคมีสมองที่
โด่งดังที่สุดในโลกเพิ่งเข้ากะเป็นผู้รับเหมาด้านโลจิสติกส์

Between ninety and ninety-five percent of the serotonin in a human body — a widely repeated range rather than one traceable measurement — is made and stored in the gut, by enterochromaffin cells, fewer than one percent of the cells lining it. In 2017 Nicholas Bellono, James Bayrer, David Julius and colleagues showed in *Cell* what those cells are: chemosensors wired to sensory nerves. They register stretch, chemical irritants and bacterial byproducts, then release serotonin onto sensory nerve terminals and onto the enteric neurons Michael Gershon popularised in 1998 as the "second brain." They are not built from neural crest, the tissue supplying most neuroendocrine cell types; developmental work places them in gut endoderm. Moving a meal and closing a wound: two jobs, no synapse in either.

เซโรโทนินในร่างกายมนุษย์ราวร้อยละ 90 ถึง 95 ถูกสร้างและเก็บไว้ในลำไส้ ไม่ใช่ในสมอง ช่วงตัวเลขนี้ถูกอ้างซ้ำกันแพร่หลาย แต่สืบย้อนไปหาคำวัดค่าเดียวไม่ได้ ผู้สร้างคือ เซลล์เอนเทอโรโครมาฟฟิน ซึ่งมีไม่ถึงร้อยละ 1 ของเซลล์ที่บุผนังลำไส้ ปี 2017

Nicholas Bellono, James Bayrer, David Julius และคณะ แสดงในวารสาร *Cell* ว่า เซลล์เหล่านี้คืออะไร มันคือตัวรับรู้ทางเคมีที่เดินสายต่อกับเส้นประสาทรับความรู้สึก มันตรวจจับแรงยืด สารระคายเคืองทางเคมี และผลพลอยได้จากแบคทีเรีย แล้วปล่อยเซโรโทนินไปที่ปลายเส้นประสาทรับความรู้สึก และไปที่เซลล์ประสาทลำไส้ (enteric neurons) ที่ Michael Gershon ทำให้เป็นที่รู้จักในปี 1998 ในชื่อ "สมองที่สอง" เซลล์เหล่านี้ไม่ได้มาจากสันประสาท (neural crest) เนื้อเยื่อต้นกำเนิดของเซลล์นิวโรเอนโดครินส่วนใหญ่ งานด้านพัฒนาการชี้ว่ามันมาจากชั้นเอนโดเดิร์มของลำไส้ ย่อยอาหารหนึ่งมื้อ ปิดแผลหนึ่งแผล สองหน้าที่ ไม่มีไซแนปส์ในหน้าที่ใดเลย

Vol. I dated part of this molecule's past. It followed serotonin's synthesizing enzyme, tryptophan hydroxylase, deep past animals into a prokaryotic pterin-dependent hydroxylase family; found the whole amine kit already running in a ciliate with no nervous system; and watched a lobster rise on an injection of serotonin, then watched the argument that followed. What it never dated was the receiving end. A molecule with no receptor is a chemical, not a signal, and the receptors are where this chapter's commits live.

เล่ม 1 กำหนดอายุอดีตของโมเลกุลนี้ไว้แล้วบางส่วน แต่ไม่เคยแตะฝั่งผู้รับเลย เล่มนั้นตามรอยเอนไซม์สังเคราะห์เซโรโทนิน คือทริปโตเฟนไฮดรอกซิเลส ย้อนพันสัตว์ไปถึงตระกูลเอนไซม์ไฮดรอกซิเลสที่ฟิงเทอร์รินในโพรคาริโอต พบชุดเครื่องมือเอมีนทั้งหมดทำงานอยู่แล้วในซิลิเกตที่ไม่มีระบบประสาท และเฝ้าดูลึอบสเตอร์ยัดตัวขึ้นหลังฉีดเซโรโทนิน แล้วเฝ้าดูข้อโต้แย้งที่ตามมา สิ่งที่เล่ม 1 ไม่เคยกำหนดอายุคือฝั่งที่รับสัญญาณ โมเลกุลที่ไม่มีตัวรับเป็นแค่สารเคมี ไม่ใช่สัญญาณ และตัวรับคือที่ที่ commit ของบทนี้อาศัยอยู่

There are fourteen of them in a human, drawn from about eighteen genes and sorted into seven families, 5-HT1 through 5-HT7. Thirteen subtypes across six families are G-protein-coupled receptors — proteins that thread the membrane seven times and pass the message inward through a G protein, slowly. One family is not. 5-HT3 is a ligand-gated ion channel from the Cys-loop superfamily: serotonin binds, a pore opens, cations pour through in milliseconds. An unrelated structural class, bolted onto the same ligand. The first 5-HT7-type receptor ever cloned came out of a fruit fly, and the mammalian version was found by homology to the fly's gene, not the reverse.

มนุษย์มีตัวรับเซโรโทนิน 14 ตัว มาจากยีนราว 18 ตัว จัดเป็น 7 ตระกูล คือ 5-HT1 ถึง 5-HT7 ชนิดย่อย 13 ชนิดใน 6 ตระกูลเป็นตัวรับที่จับคู่กับจีโปรตีน (G-protein-coupled receptor, GPCR) — โปรตีนที่พาดผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ 7 รอบ และส่งสารเข้าไปในเซลล์ผ่านจีโปรตีนอย่างช้า ๆ หนึ่งตระกูลไม่ใช่แบบนั้น 5-HT3 เป็นช่องไอออนที่ควบคุมด้วยลิแกนด์ (ligand-gated ion channel) จากตระกูลใหญ่ Cys-loop เซโรโทนินจับ ช่องเปิด แคตไอออนทะลักผ่านในไม่กี่มิลลิวินาที เป็นกลุ่มโครงสร้างที่ไม่เกี่ยวข้องกันเลย แต่ถูกต้องเข้ากับลิแกนด์ตัวเดียวกัน ตัวรับชนิด 5-HT7 ตัวแรกที่โคลนได้มาจากแมลงวันผลไม้ ฉบับของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมถูกพบทีหลังจากความคล้ายคลึงทางพันธุกรรม (homology) กับยีนของแมลงวัน ไม่ใช่ทางกลับกัน

Nematodes built their own. *C. elegans* has MOD-1, described by Rajesh Ranganathan, Stephen Cannon and Robert Horvitz in Nature in 2000: a serotonin-gated chloride channel, about thirty percent identical to GABA and glycine receptors, ionotropic like 5-HT3 but passing anions instead of cations, and absent from vertebrates. Vol. I met the same shape in an octopus's fast dopamine receptor. The molecule is inherited once; a fast way of hearing it is invented more than once, on whatever scaffold a lineage has to hand.

หนอนตัวกลม (nematode) สร้างตัวรับของตัวเองขึ้นมาต่างหาก *C. elegans* มี MOD-1 ที่ Rajesh Ranganathan, Stephen Cannon และ Robert Horvitz อธิบายในวารสาร Nature ปี 2000 มันเป็นช่องคลอไรด์ที่ควบคุมด้วยเซโรโทนิน เหมือนตัวรับ GABA และ ไกลซีนราวร้อยละ 30 เป็นไอโอโนโทรปิกเช่นเดียวกับ 5-HT3 แต่ให้แอนไอออนผ่านแทน แคตไอออน และไม่พบในสัตว์มีกระดูกสันหลังเลย เล่ม 1 เคยพบรูปแบบเดียวกันในตัวรับโดปามีนแบบเร็วของปลาหมึกยักษ์ โมเลกุลถูกสืบทอดมาครั้งเดียว วิธี "ได้ยีน" มันแบบเร็วถูกประดิษฐ์ขึ้นมากกว่าหนึ่งครั้ง บนโครงร่างใดก็ตามที่สายพันธุ์นั้นมีอยู่ในมือ

One receptor carries most of the molecule's fame. LSD and psilocybin are agonists at 5-HT_{2A}, and that single receptor anchors their effects on human perception — the pharmacology David Nichols set out in *Pharmacological Reviews* in 2016. But fame is not function, and the popular name for this molecule fails on the evidence. Deakin and Graeff's account has serotonin processing aversive events, not rewarding ones; and in 2009 Molly Crockett, Luke Clark and Trevor Robbins showed in *The Journal of Neuroscience* that acutely depleting tryptophan, serotonin's raw material, abolishes punishment-induced slowing of behaviour specifically, leaving reward-driven responding intact. A molecule whose most reproducible instruction is *wait* is a poor candidate for a happiness chemical. It is closer to a thermostat: it does not choose the temperature, it holds one.

ชื่อเสียงส่วนใหญ่ของโมเลกุลนี้ตกอยู่กับตัวรับตัวเดียว LSD และไซโลไซบินเป็นตัวกระตุ้นที่ 5-HT_{2A} และตัวรับตัวนี้คือจุดยึดของฤทธิ์ต่อการรับรู้ของมนุษย์ — เกสซ์วิทยาที่ David Nichols วางกรอบไว้ในวารสาร *Pharmacological Reviews* ปี 2016 แต่ชื่อเสียงไม่ใช่หน้าที่ และชื่อเรียกยอคนิยมของโมเลกุลนี้แพ้หลักฐาน Deakin และ Graeff อธิบายว่าเซโรโทนินประมวลผลเหตุการณ์เชิงลบที่ต้องหลีกเลี่ยง ไม่ใช่เหตุการณ์เชิงรางวัล ปี 2009 Molly Crockett, Luke Clark และ Trevor Robbins แสดงในวารสาร *The Journal of Neuroscience* ว่าการลดทริปโตเฟน วัตถุดิบตั้งต้นของเซโรโทนิน อย่างเฉียบพลัน ลบล้างการชะลอพฤติกรรมที่เกิดจากการลงโทษโดยเฉพาะ ส่วนการตอบสนองที่ขับเคลื่อนด้วยรางวัลยังอยู่ครบ โมเลกุลที่คำสั่งซึ่งทำซ้ำได้แน่นอนที่สุดคือ จงรอ เป็นตัวเลือกที่แย่มากสำหรับตำแหน่ง "สารเคมีแห่งความสุข" มันใกล้เคียงกับฮอร์โมนมากกว่า มันไม่ได้เลือกอุณหภูมิ มันรักษาอุณหภูมิหนึ่งไว้

So when was the thermostat installed? For the receptor family there is one number in the literature, and it is thirty years old. In 1994 Stephen Peroutka and T. A. Howell found under twenty-five percent homology between the three major classes of 5-HT G-protein-coupled receptor and ran that divergence against a fixed clock of roughly one percent change per ten million years. Out came an age for the primordial 5-HT receptor of more than 700 to 800 million years. Set that beside this library's floor for the first animals — crown Metazoa at 649.8 to 833.5 million years, from dos Reis and colleagues' Bayesian analysis in *Current Biology* in 2015 — and the receptor date presses against the old end of that window while sitting, at its young end, older than animals are permitted to be. Either that is a real result about a pre-animal ancestor or it is an artefact: a fixed rate with no fossil calibration and no relaxed-rate model is the instrument Vol. I warned about, and nobody has redone this family the modern way. The absence is the state of the art, not a footnote.

ตระกูลตัวรับนี้มีตัวเลขอายุอยู่ค่าเดียวในวรรณกรรม และตัวเลขนั้นอายุสามสิบปีแล้ว เทอร์โมสแตทถูกติดตั้งเมื่อไร ปี 1994 Stephen Peroutka และ T. A. Howell พบความคล้ายคลึงทางพันธุกรรมต่ำกว่าร้อยละ 25 ระหว่างตัวรับ 5-HT ชนิดจับคู่กับจีโปรตีนสามกลุ่มใหญ่ แล้วนำความแตกต่างนั้นไปเทียบกับนาฬิกาคงที่ที่อัตราเปลี่ยนแปลงราวร้อยละ 1 ต่อสิบล้านปี ผลคืออายุของตัวรับ 5-HT ตั้งเดิมมากกว่า 700 ถึง 800 ล้านปี วางเทียบกับพื้นของสัตว์กลุ่มแรกที่คลังข้อมูลนี้ยึด — crown Metazoa ที่ 649.8 ถึง 833.5 ล้านปี จากการวิเคราะห์แบบเบย์เซียนของ dos Reis และคณะในวารสาร *Current Biology* ปี 2015 — วันที่ของตัวรับกดยู่ที่ปลายเก่าของช่วงนั้น ส่วนปลายอ่อนของมันเองก็ยิ่งเก่ากว่าที่สัตว์ได้รับอนุญาตให้เป็น นี่อาจเป็นผลจริงเกี่ยวกับบรรพบุรุษก่อนสัตว์ หรือเป็นสิ่งประดิษฐ์จากวิธีวัด นาฬิกาอัตราคงที่ที่ไม่มีฟอสซิลเทียบมาตรฐานและไม่มีแบบจำลองอัตราผ่อนคลาย (relaxed-rate) คือเครื่องมือชนิดที่เล่ม 1 เตือนไว้ และยังไม่มีใครทำตระกูลนี้ซ้ำด้วยวิธีสมัยใหม่ ความว่างนั้นคือสถานะล่าสุดของศาสตร์นี้ ไม่ใช่เชิงอรรถ

What survives without the clock is firmer: 5-HT1-, 5-HT2- and 5-HT7-type receptors cloned directly out of invertebrates put the family in place before the protostome–deuterostome split — older than 600 million years conventionally, 642 to 761 by clock, 558 to 575 when the rocks are allowed to calibrate.

สิ่งที่ยืนยงได้โดยไม่พึ่งนาฬิกามั่นคงกว่า ตัวรับชนิด 5-HT1, 5-HT2 และ 5-HT7 ที่โคลนได้ตรงจากสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง วางตระกูลนี้ไว้ก่อนจุดแยกโปรโตสโตม–ดิวิเทอโรสโตม — เก่ากว่า 600 ล้านปีตามธรรมเนียม 642 ถึง 761 ล้านปีตามนาฬิกา และ 558 ถึง 575 ล้านปีเมื่อให้หินเป็นผู้เทียบมาตร

The Argument at the Bilaterian Line

ข้อโต้แย้งที่เส้นแบ่งปลาที่เรียน

The boundary below that one is live. In June 2023 Matthew Goulty, Roberto Feuda and colleagues argued in Nature Communications that the whole monoaminergic system — synthesis enzymes, vesicular transporters, receptors — is a bilaterian innovation, absent from cnidarians, placozoans, ctenophores and sponges. In 2026 Luis Yañez-Guerra, Gáspár Jékely and colleagues contested that in Current Biology. They deorphanized five G-protein-coupled receptors from the placozoan *Trichoplax adhaerens* — deorphanizing being the work of finding a catalogued receptor's natural ligand — and four of the five fall inside the bilaterian melatonin-receptor clade. All five answer to tyramine, tryptamine or phenethylamine — trace amines a placozoan builds in one enzymatic step. Serotonin bound too, but weakly — two to three orders of magnitude worse — and placozoans lack tryptophan hydroxylase and AANAT outright, so they cannot make serotonin or melatonin at all. The honest reading is narrower than either headline. The receptor scaffold predates Bilateria; serotonin-specific signalling still looks bilaterian or later — the order Vol. I found in a sponge carrying a postsynaptic scaffold with no receptors to dock onto it. Jékely, whom Vol. I met establishing that noradrenaline-type signalling coexisted with octopamine in the last bilaterian ancestor, is making the same case again: the parts are older than the job.

เส้นแบ่งที่ต่ำลงไปกว่านั้นยังเถียงกันไม่จบ เดือนมิถุนายน 2023 Matthew Goulty, Roberto Feuda และคณะ เสนอในวารสาร Nature Communications ว่าระบบโมโนอะมีนทั้งระบบ — เอนไซม์สังเคราะห์ ตัวขนส่งในเวสิเคิล ตัวรับ — เป็นสิ่งประดิษฐ์ของสัตว์สมมาตรสองด้าน (bilaterian) ไม่พบในไคนาเรียน ฟลาโคซัว ทีโนฟอร์ และฟองน้ำ ปี 2026 Luis Yañez-Guerra, Gáspár Jékely และคณะ ได้ในวารสาร Current Biology พวกเขาหาลิแกนด์ให้ตัวรับที่จับคู่กับจีโปรตีนที่ยังไม่ทราบคู่จับ (deorphanize) ห้าตัวจากฟลาโคซัว *Trichoplax adhaerens* — งานหาลิแกนด์ให้ตัวรับกำพวด คือการค้นหาลิแกนด์ตามธรรมชาติของตัวรับที่ถูกบันทึกไว้แล้ว — และสี่ในห้าตัวตกอยู่ในกลุ่มตัวรับเมลาโทนินของ bilaterian ทั้งห้าตัวตอบสนองต่อไทรามิน ทริปตามีน หรือฟีนิลลามีน เอมีนร่องรอย (trace amine) ที่ฟลาโคซัวสร้างได้ในขั้นตอนเอนไซม์ขั้นเดียว เซโรโทนินจับได้เหมือนกัน แต่อ่อนกว่าสองถึงสามอันดับ และฟลาโคซัวไม่มีทั้งทริโตนเฟนไฮดรอกซิเลสและ AANAT จึงสร้างเซโรโทนินหรือเมลาโทนินไม่ได้เลย การอ่านผลอย่าง

ชื่อตรงแค่ว่าพวกหัวของทั้งสองฝ่าย โครงร่างของตัวรับมีมาก่อน Bilateria แต่การส่งสัญญาณที่จำเพาะต่อเซโรโทนินยังคงเป็นของ bilaterian หรือใหม่มิฉะนั้น — ลำดับเดียวกับที่เล่ม 1 พบในฟองน้ำที่มีโครงร่างหลังไซแนปส์แต่ไม่มีตัวรับใดมาเกาะ Jékely คนที่เล่ม 1 พบตอนเขาวางรากฐานว่าการส่งสัญญาณแบบนอร์อะดรีนาลีนอยู่ร่วมกับออกโทพามีนมาตั้งแต่บรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของ bilaterian กำลังยืนยันงานข้อเดิมอีกครั้ง ขึ้นส่วนเก่ากว่าหน้าที่การงานของมัน

Melatonin takes one line: serotonin's night-shift derivative, acetylated by AANAT — an enzyme whose activity swings roughly a hundredfold between day and night — then methylated. Vol. I fixed its origin at about 3.0 to 2.5 billion years ago, an order-of-magnitude geological inference tied to the Great Oxidation Event rather than a clock. The derivative has a date. The apparatus that reads the parent does not.

เมลาโทนินใช้แค่บรรทัดเดียว มันคืออนุพันธ์ะกลางคืนของเซโรโทนิน ถูกอะเซทิลเลตด้วย AANAT — เอนไซม์ที่กิจกรรมแกว่งราวร้อยเท่าระหว่างกลางวันกับกลางคืน — แล้วจึงถูกเมทิลเลต เล่ม 1 กำหนดจุดกำเนิดของมันไว้ราว 3.0 ถึง 2.5 พันล้านปีก่อน เป็นการอนุมานทางธรณีวิทยาในระดับความสำคัญ (order-of-magnitude) ที่ผูกกับเหตุการณ์ออกซิเจนครั้งใหญ่ (Great Oxidation Event) ไม่ใช่กับนาฬิกา อนุพันธ์มีวันที่กลไกที่อ่านโมเลกุลต้นทางไม่มี

Which leaves the trap. Fluoxetine was found on 24 July 1972 by David Wong, Ray Fuller, Bryan Molloy and Klaus Schmiegell at Eli Lilly, as compound Lilly 110140, and approved as Prozac on 29 December 1987. Its mechanism is not in dispute: it blocks SERT — the transporter the platelets in the opening scene use — so less serotonin is retrieved from the synapse. That transporter's ancestry is a fold, not a function: its architecture was solved through a bacterial leucine carrier that moves no amine at all. Whether blocking SERT treats depression by correcting a serotonin deficit is a separate claim, and contested. Andrea Cipriani and colleagues found in The Lancet in 2018 that all twenty-one antidepressants studied beat placebo, at a modest pooled effect whose clinical meaning is argued over. Joanna Moncrieff and colleagues found in Molecular Psychiatry in 2022 — across serotonin and metabolite levels, receptor and transporter imaging, depletion and gene-association studies — no consistent evidence that depression is caused by lowered serotonin; the review drew a formal reply in the same journal in 2023. Efficacy and mechanism are separable claims, neither settled here, and mood biology has its own volume in this library. This one dates commits.

เหลือกับดักอยู่ข้อเดียว ฟลูออกซิทีนถูกค้นพบเมื่อวันที่ 24 กรกฎาคม 1972 โดย David Wong, Ray Fuller, Bryan Molloy และ Klaus Schmiegell ที่ Eli Lilly ในชื่อสารประกอบ Lilly 110140 และได้รับอนุมัติในชื่อโพรแซค (Prozac) เมื่อวันที่ 29 ธันวาคม 1987 กลไกของมันไม่มีข้อโต้แย้ง มันปิดกั้น SERT — ตัวขนส่งตัวเดียวกับที่เกล็ดเลือดในฉากเปิดใช้ — เซโรโทนินจึงถูกดึงกลับจากไซแนปส์น้อยลง เชื้อสายของตัวขนส่งนี้เป็นเรื่องของโครงสร้างพับ (fold) ไม่ใช่หน้าที่ โครงสร้างของมันถูกไขผ่านตัวขนส่งลิพิดของแบคทีเรียที่ไม่ขนส่งเอมีนใดเลย ส่วนคำถามว่าการปิดกั้น SERT รักษาภาวะซึมเศร้าด้วยการแก้ภาวะขาดเซโรโทนินหรือไม่ เป็นข้ออ้างคนละเรื่อง และยังเถียงกันอยู่ Andrea Cipriani และคณะ พบในวารสาร The Lancet ปี 2018 ว่ายาแก้ซึมเศร้าทั้ง 21 ชนิดที่ศึกษาดีกว่ายาหลอก ด้วยขนาดผลรวมที่ไม่มาก และความหมายทางคลินิกยังเถียงกัน Joanna Moncrieff และคณะ พบในวารสาร Molecular Psychiatry ปี 2022 — ครอบคลุมระดับเซโรโทนินและเมแทบอลิต์ การถ่ายภาพตัวรับและตัวขนส่ง การศึกษาการลดสาร และการศึกษาความสัมพันธ์เชิงยีน — ว่าไม่มีหลักฐานที่สอดคล้องกันว่าภาวะซึมเศร้าเกิดจากเซโรโทนินต่ำ บทปริทัศน์นั้นได้รับคำตอบได้อย่างเป็นทางการในวารสาร

เดียวกันปี 2023 ประสิทธิภาพกับกลไกเป็นข้ออ้างที่แยกกันได้ ไม่มีข้อใดยุติในที่นี้
ชีววิทยาของอารมณ์มีเล่มของตัวเองในคลังข้อมูลนี้ เล่มนี้กำหนดอายุ commit เท่านั้น

The dates worth trusting here are about parts, not jobs. The synthesis enzyme has a lineage and no clock; the receptor family has a clock and no calibration; the transporter has a fold and no dated cargo; and the two jobs this molecule most visibly does in a human body have no phylogenetic date at all. A thin log for the most talked-about molecule in the human head — and the thinness is the finding. The next molecule in this book does not ask an animal to hold steady; it asks it to go and get.

วันที่ที่เชื่อถือได้ในบทนี้เป็นเรื่องของชิ้นส่วน ไม่ใช่หน้าที่ เอนไซม์สังเคราะห์มีเชื้อสายแต่ไม่มีนาฬิกา ตระกูลตัวรับมีนาฬิกาแต่ไม่มีการเทียบมาตร ตัวขนส่งมีโครงสร้างพับแต่ไม่มีสินค้าที่กำหนดอายุได้ และสองหน้าที่ที่โมเลกุลนี้ทำให้เห็นชัดที่สุดในร่างกายมนุษย์ไม่มีวันที่เชิงพงศาวลีเลย บันทึกบางเบาสำหรับโมเลกุลที่ถูกพูดถึงมากที่สุดในห้วงมนุษย์ และความบางเบา นั่นคือข้อค้นพบ โมเลกุลตัวถัดไปในหนังสือเล่มนี้ไม่ได้ขอให้สัตว์นิ่งอยู่กับที่ มันขอให้สัตว์ออกไปคว่ำมา

Commit Ledger

Commit Ledger

| Function | First commit | Grade | What would move the date |
 |---|---|---|---| | Synthesis (tryptophan hydroxylase) | Undated by clock;
 traced by sequence to a pre-animal pterin-dependent hydroxylase family,
 and absent from sponges, ctenophores and placozoans | D | A fossil-
 calibrated relaxed-clock tree of that hydroxylase family | | Receptor family
 (5-HT GPCR radiation) | >700–800 Mya on a fixed-rate 1994 substitution
 clock; independently, before the protostome–deuterostome split (>600 Mya
 conventional; 642–761 Mya clock; 558–575 Mya fossil-calibrated) by
 invertebrate cloning | B | A Bayesian relaxed-clock, multi-calibration
 reanalysis of the family – not yet attempted | | Fast (ionotropic) reception |
 Undated; a Cys-loop scaffold recruited at least twice – cation channel in
 vertebrates, anion channel in nematodes, neither in the other | D | A
 calibrated Cys-loop phylogeny placing each serotonin-gated branch | |
 Transporter (SERT): fold vs. cargo | Fold pre-bilaterian, traced into bacteria
 by crystallography of LeuT; amine-specific transport undated | C | A
 bacterial LeuT-fold protein shown to move an amine naturally | | Serotonin-
 specific neural signalling | Contested at the Bilateria boundary: a bilaterian
 innovation on 2023 comparative genomics versus a pre-bilaterian trace-
 amine-tuned scaffold on 2026 deorphanization | C | Serotonin-specific, not
 trace-amine-general, signalling shown functionally in a non-bilaterian | |
 Gut (enterochromaffin) role | Undated phylogenetically; developmental
 evidence only – endodermal origin, not neural crest | D | A cross-species
 clock or fossil correlate for enterochromaffin-cell origin | | Platelet and
 clotting role | Cannot predate the SERT and VMAT-1 machinery it borrows;
 platelets synthesize none of it, and SERT's own date is unfixed | D | A date
 for SERT's split from the sister monoamine transporters | | Mood-relevant
 human role | **Undatable as stated** – mood is not a discrete phylogenetic
 event, and the present-day mechanism in living humans is unresolved | D |
 Nothing: a mechanism question, not a timing question |

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ | |---|---|---|---| | การสังเคราะห์
 (ทริปโตเฟนไฮดรอกซิเลส) | ไม่มีวันที่จากนาฬิกา สืบตามลำดับพันธุกรรมได้ถึงตระกูลไฮ
 ดรอกซิเลสก่อนยุคสัตว์ และไม่พบในฟองน้ำ ทีโนฟอร์ และพลาโคซัว | D | แผนภูมิ
 วิวัฒนาการแบบนาฬิกาอ่อนคลาที่เทียบมาตรด้วยฟอสซิลของตระกูลไฮดรอกซิเลสนั้น
 | | ตระกูลตัวรับ (การแตกแขนงของ 5-HT GPCR) | >700–800 ล้านปี จากนาฬิกาการ

แผนที่อัตราคงที่ปี 1994; และแยกต่างหาก ก่อนจุดแยกโปรโตสโตม-ดิเวเทอโรสโตม (>600 ล้านปีตามธรรมเนียม; 642–761 ล้านปีตามนาฬิกา; 558–575 ล้านปีเทียบมาตรฐานด้วยฟอสซิล) จากการโคลนในสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง | B | การวิเคราะห์ซ้ำแบบเบย์ เขียนด้วยนาฬิกาผ่อนคลายและหลายจุดเทียบมาตรฐานของตระกูลนี้ — ยังไม่มีใครลงมือทำ || การรับสัญญาณแบบเร็ว (ไอโอโนโทรปิก) | ไม่มีวันที่ระบุ โครงร่าง Cys-loop ถูกเรียกใช้ซ้ำอย่างน้อยสองครั้ง — เป็นช่องแคตไอออนในสัตว์มีกระดูกสันหลัง เป็นช่องแอนไอออนในหนอนตัวกลม ไม่มีฝ่ายใดมีอีกแบบหนึ่ง | D | แผนภูมิวิวัฒนาการ Cys-loop ที่เทียบมาตรฐานแล้ว ระบุตำแหน่งกิ่งก้านที่ควบคุมด้วยเซโรโทนินแต่ละกิ่ง || ตัวขนส่ง (SERT): โครงร่างพับ กับ สีน้า | โครงร่างพับมีมาก่อน bilaterian สืบไปถึงแบคทีเรียได้ด้วยผลึกศาสตร์ของ LeuT; การขนส่งที่จำเพาะต่อเอมีนไม่มีวันที่ระบุ | C | โปรตีนโครงสร้างพับแบบ LeuT ของแบคทีเรียที่แสดงให้เห็นว่าขนส่งเอมีนได้ตามธรรมชาติ || การส่งสัญญาณประสาทที่จำเพาะต่อเซโรโทนิน | เป็นข้อถกเถียงที่สับสนแบ่ง Bilateria: สิ่งประดิษฐ์ของ bilaterian ตามจีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบปี 2023 เทียบกับโครงสร้างที่ปรับปรุงมาเพื่อเอมีนร่องรอยตั้งแต่อ่อน bilaterian ตามการหาไลแกนด (deorphanization) ปี 2026 | C | การส่งสัญญาณที่จำเพาะต่อเซโรโทนิน ไม่ใช่แบบทั่วไปสำหรับเอมีนร่องรอยที่แสดงหน้าที่ได้จริงในสัตว์ที่ไม่ใช่ bilaterian || บทบาทในลำไส้ (เอนเทอโรโครมาฟิน) | ไม่มีวันที่เชิงพงศาวลี มีเพียงหลักฐานด้านพัฒนาการ — กำเนิดจากเอนโดเดิร์ม ไม่ใช่สันประสาท | D | นาฬิกาข้ามสปีชีส์หรือหลักฐานฟอสซิลที่สัมพันธ์กับกำเนิดของเซลล์เอนเทอโรโครมาฟิน || บทบาทในเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือด | มีอายุมาก่อนกลไก SERT และ VMAT-1 ที่มันยืมใช้ไม่ได้ เกล็ดเลือดไม่สังเคราะห์สิ่งใดในตัวเองเลย และวันที่ของ SERT เองก็ยังไม่ตายตัว | D | วันที่ของการแยกตัวของ SERT จากตัวขนส่งโมโนอะมีนสายพี่น้อง || บทบาทที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์ในมนุษย์ | กำหนดอายุไม่ได้ตามที่ตั้งคำถามไว้ — อารมณ์ไม่ใช่เหตุการณ์เชิงพงศาวลีที่แยกเป็นจุด ๆ ได้ และกลไกในมนุษย์ที่มีชีวิตอยู่ปัจจุบันก็ยังไม่ยุติ | D | ไม่มีเลย เพราะนี่คือคำถามเรื่องกลไก ไม่ใช่คำถามเรื่องเวลา |

Overtuned if: a living non-bilaterian runs serotonin-specific signalling functionally — own synthesis, own selective receptor, a behaviour that changes when either is blocked — rather than a promiscuous trace-amine receptor serotonin happens to fit.

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: พบสิ่งมีชีวิตที่ไม่ใช่ bilaterian ซึ่งยังมีชีวิตอยู่ เติบโตและส่งสัญญาณจำเพาะต่อเซโรโทนินได้จริงในเชิงหน้าที่ — สังเคราะห์เอง มีตัวรับจำเพาะของตัวเอง มีพฤติกรรมที่เปลี่ยนเมื่ออย่างใดอย่างหนึ่งถูกปิดกั้น — ไม่ใช่แค่ตัวรับเอมีน ร่องรอยแบบไม่จำเพาะที่เซโรโทนินบังเอิญเข้าคู่ได้

Sources

Sources

- **1994** · Peroutka & Howell, "The molecular evolution of G protein-coupled receptors: Focus on 5-hydroxytryptamine receptors" — [Neuropharmacology](<https://doi.org/10.1016/0028-3908%2894%2990060-4>) - **2000** · Ranganathan, Cannon & Horvitz, "MOD-1 is a serotonin-gated chloride channel that modulates locomotory behaviour in *C. elegans*" — [Nature](<https://doi.org/10.1038/35044083>) - **2005** · Yamashita et al., "Crystal structure of a bacterial homologue of Na⁺/Cl⁻-dependent neurotransmitter transporters" — [Nature](<https://doi.org/10.1038/nature03978>) - **2005** · Wong et al., "The Discovery of Fluoxetine Hydrochloride (Prozac)" — [Nature Reviews Drug Discovery](<https://doi.org/10.1038/nrd1821>) - **2009** · Crockett, Clark & Robbins, "Reconciling the Role of Serotonin in Behavioral Inhibition and Aversion" — [The Journal of Neuroscience](<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2513-09.2009>) - **2015** · dos Reis et al., "Uncertainty in the Timing of Origin of Animals" — [Current Biology](<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.066>) - **2016** · Nichols, "Psychedelics" — [Pharmacological Reviews](<https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>) - **2016** · Qi et al., "Serotonin modulates insect hemocyte phagocytosis via two different serotonin receptors" — [eLife](<https://doi.org/10.7554/eLife.12241>) - **2017** · Bellono, Bayrer, Julius et al., "Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways" — [Cell](<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.034>) - **2018** · Cipriani et al., "Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs" — [The Lancet](<https://doi.org/10.1016/S0140-6736%2817%2932802-7>) - **2020** · Soslau, "Serotonin: a platelet hormone modulating cardiovascular disease" — [Journal of Thrombosis and Thrombolysis](<https://doi.org/10.1007/s11239-020-02331-0>) - **2022** · Moncrieff, Cooper, Stockmann et al., "The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence" — [Molecular Psychiatry](<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>) - **2023** · Bartova, Lanzenberger, Rujescu & Kasper, "Reply to: 'The serotonin theory of depression'" — [Molecular Psychiatry](<https://doi.org/10.1038/s41380-023-02093-0>) - **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications](<https://doi.org/10.1038/s41467-023-39030-2>) - **2026** ·

Yañez-Guerra, Jékely et al., "Prebilaterian origin of monoaminergic signaling" — [Current Biology](<https://doi.org/10.1016/j.cub.2026.06.017>)

- **1994** · Peroutka & Howell, "The molecular evolution of G protein-coupled receptors: Focus on 5-hydroxytryptamine receptors" — [Neuropharmacology] (<https://doi.org/10.1016/0028-3908%2894%2990060-4>) - **2000** ·

Ranganathan, Cannon & Horvitz, "MOD-1 is a serotonin-gated chloride channel that modulates locomotory behaviour in *C. elegans*" — [Nature](<https://doi.org/10.1038/35044083>) - **2005** · Yamashita et al., "Crystal structure of a bacterial homologue of Na⁺/Cl⁻-dependent neurotransmitter transporters" —

[Nature](<https://doi.org/10.1038/nature03978>) - **2005** · Wong et al., "The Discovery of Fluoxetine Hydrochloride (Prozac)" — [Nature Reviews Drug Discovery](<https://doi.org/10.1038/nrd1821>) - **2009** · Crockett, Clark &

Robbins, "Reconciling the Role of Serotonin in Behavioral Inhibition and Aversion" — [The Journal of Neuroscience](<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2513-09.2009>) - **2015** · dos Reis et al., "Uncertainty in the Timing of Origin of Animals" — [Current Biology](<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.066>) - **2016** · Nichols, "Psychedelics" — [Pharmacological Reviews](<https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>) - **2016** · Qi et al., "Serotonin modulates insect hemocyte phagocytosis via two different serotonin receptors"

— [eLife](<https://doi.org/10.7554/eLife.12241>) - **2017** · Bellono, Bayrer, Julius et al., "Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways" — [Cell](<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.034>) - **2018** ·

Cipriani et al., "Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs" — [The Lancet](<https://doi.org/10.1016/S0140-6736%2817%2932802-7>) - **2020** · Soslau, "Serotonin: a platelet hormone modulating cardiovascular disease" — [Journal of Thrombosis and Thrombolysis](<https://doi.org/10.1007/s11239-020-02331-0>) - **2022** ·

Moncrieff, Cooper, Stockmann et al., "The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence" — [Molecular Psychiatry](<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01444-4>)

- **2022** · Soslau, "Serotonin: a platelet hormone modulating cardiovascular disease" — [Journal of Thrombosis and Thrombolysis](<https://doi.org/10.1007/s11239-020-02331-0>) - **2022** ·

Moncrieff, Cooper, Stockmann et al., "The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence" — [Molecular Psychiatry](<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01444-4>)

doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0) - **2023** · Bartova, Lanzenberger, Rujescu & Kasper, "Reply to: 'The serotonin theory of depression'" — [Molecular Psychiatry](https://doi.org/10.1038/s41380-023-02093-0) - **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications](https://doi.org/10.1038/s41467-023-39030-2) - **2026** · Yañez-Guerra, Jékely et al., "Prebilaterian origin of monoaminergic signaling" — [Current Biology](https://doi.org/10.1016/j.cub.2026.06.017)

Dopamine: The Wanting Machine

โดปามีน: เครื่องจักรแห่งความอยาก

In the spring of 1969, on the wards of Beth Abraham Hospital in the Bronx, roughly eighty people who had been unable to begin a movement for decades were started on L-DOPA. They were survivors of encephalitis lethargica, the sleeping-sickness epidemic of the 1920s, left in post-encephalitic parkinsonism — awake and aware inside bodies that would not start. Their physician was Oliver Sacks. Over the following weeks the wards came back: patients moved, spoke, and were recognisably themselves again. Then the effect frayed into tolerance and dyskinesia — movement arriving unbidden and refusing to stop — and most of them settled back toward stillness. Sacks published the account in 1973 as *Awakenings*.

ฤดูใบไม้ผลิปี 1969 ที่หอผู้ป่วยโรงพยาบาล Beth Abraham ย่านบรองซ์ ผู้ป่วยราว 80 คนที่เริ่มขยับตัวเองไม่ได้มาหลายสิบปี เริ่มได้รับ L-DOPA พวกเขาหลุดจากโรคสมองอักเสบเลธาร์จิกา (encephalitis lethargica) โรคระบาดแห่งการหลับใหลในทศวรรษ 1920 และถูกทิ้งไว้ในภาวะพาร์กินสันหลังสมองอักเสบ ตื่นและรู้ตัวอยู่ในร่างที่ไม่ยอมเริ่มขยับ แพทย์ของพวกเขาชื่อ Oliver Sacks หลายสัปดาห์ต่อมาหอผู้ป่วยกลับมามีชีวิต ผู้ป่วยขยับ พูด และเป็นตัวเองอย่างที่จำได้อีกครั้ง แล้วฤทธิ์ยา ก็สั่นลงเป็นภาวะดี้อยา และตายสกินีเซีย (dyskinesia) — การเคลื่อนไหวที่ตัวเองโดยไม่ได้เรียกและไม่ยอมหยุด — ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถอยกลับสู่ความนิ่ง Sacks ตีพิมพ์เรื่องนี้ในปี 1973 ในชื่อ *Awakenings*

That ward is the most complete demonstration this book has of what a signalling molecule does for a human being, and it ran backwards. Nobody there was shown dopamine working; they were shown its absence, then its brief return, then its absence again. This is the molecule's peculiar biography: we know it best by subtraction.

เรารู้จักโดปามีนดีที่สุดผ่านการลบออก หอผู้ป่วยแห่งนั้นคือการสาธิตที่สมบูรณ์แบบที่สุดในหนังสือเล่มนี้ว่าโมเลกุลส่งสัญญาณตัวหนึ่งทำอะไรให้มนุษย์คนหนึ่งได้บ้าง และมันเดินย้อนทาง ไม่มีใครที่นั่นเห็นโดปามีนทำงาน พวกเขาเห็นมันหายไป เห็นมันกลับมาชั่วคราว แล้วเห็นมันหายไปอีก นั่นคือประวัติอันแปลกของโมเลกุลตัวนี้

The subtraction was a laboratory method before it was a clinical one. In 1957 Arvid Carlsson, with Lindqvist and Magnusson, gave rabbits reserpine — a drug that strips the brain of its dopamine — and watched the animals go rigid and immobile. Injecting L-DOPA brought them back. Injecting 5-hydroxytryptophan, the precursor of serotonin, did not. That second injection is the whole result: it separates dopamine from the molecules beside it on the same chemical shelf and shows it driving movement in its own right, not merely as a way-station toward something else. Published in *Nature*, the finding carried a Nobel Prize in 2000 and is the direct ancestor of the bottle that reached Sacks's ward twelve years later.

การลบออกเป็นวิธีในห้องทดลองก่อนจะเป็นวิธีทางคลินิก ปี 1957 Arvid Carlsson ร่วมกับ Lindqvist และ Magnusson ให้เรเซอ์พีนแก่กระต่าย ยานี้รับโดปามีนออกจากสมองจนหมด แล้วกระต่ายก็แข็งเกร็ง ขยับไม่ได้ ฉีด L-DOPA พวกมันกลับมา ฉีด 5-hydroxytryptophan สารตั้งต้นของเซโรโทนิน พวกมันไม่กลับมา การฉีดครั้งที่สองคือผลลัพธ์ทั้งหมดของงานวิจัย มันแยกโดปามีนออกจากโมเลกุลข้างเคียงบนชั้นเคมีเดียวกัน และแสดงว่าโดปามีนขับเคลื่อนการเคลื่อนไหวได้ด้วยตัวเอง ไม่ใช่แค่จุดแวะระหว่างทางไปสู่สิ่งอื่น ข้อค้นพบนี้ตีพิมพ์ในวารสาร *Nature* ได้รางวัลโนเบลในปี 2000 และเป็นบรรพบุรุษโดยตรงของขวดยาที่มาถึงหอผู้ป่วยของ Sacks ในอีกสิบสองปีต่อมา

What Sacks handed his patients was not dopamine but the step before it. The line is two enzymes long: the amino acid tyrosine is hydroxylated by tyrosine hydroxylase into L-DOPA, and L-DOPA has a carboxyl group cut away by DOPA decarboxylase to become dopamine. Vol. I traced the first of those enzymes into a pterin-dependent hydroxylase family older than animals, and watched a water flea run both in the wall of its gut. Plants build dopamine by their own convergent routes; a ciliate with no nervous system at all makes it and secretes it. None of this is vertebrate equipment, and it is why the treatment could work at all: Sacks supplied the intermediate and let each patient's own decarboxylase perform the final step. He was not delivering a signal. He was restocking a shelf.

Sacks ไม่ได้ให้โดปามีนแก่ผู้ป่วย เขาให้ขั้นตอนก่อนหน้ามัน สายการผลิตนี้ยาวสอง เอนไซม์ไทโรซีนไฮดรอกซิเลสเติมหมู่ไฮดรอกซิลให้กรดอะมิโนไทโรซีนจนเป็น L-DOPA แล้ว DOPA ดีคาร์บอกซิเลสตัดหมู่คาร์บอกซิลออกจาก L-DOPA จนเป็นโดปามีน เล่ม 1 ตามรอยเอนไซม์ตัวแรกในสองตัวนี้ไปถึงตระกูลไฮดรอกซิเลสที่ฟิงพาเทอร์ริน เก่าแก่กว่า สัตว์ และเฝ้าดูหมัดน้ำเดินเอนไซม์ทั้งสองตัวในผนังลำไส้ของมัน พืชสร้างโดปามีนด้วย เส้นทางคอนเวอร์เจนซ์ของตัวเอง ซิลิเอตที่ไม่มีระบบประสาทเลยก็สร้างและหลั่งมันได้ ไม่มีสิ่งใดในนี้เป็นอุปกรณ์เฉพาะของสัตว์มีกระดูกสันหลัง และนั่นคือเหตุผลที่การรักษา ทำงานได้ตั้งแต่แรก Sacks บ้อนสารตัวกลางเข้าไป แล้วปล่อยให้ดีคาร์บอกซิเลสของ ผู้ป่วยแต่ละคนทำขั้นสุดท้ายเอง เขาไม่ได้ส่งสัญญาณ เขาเติมของขึ้นชั้นวาง

Making a molecule and hearing one are different achievements, and they carry different dates. Vol. I's chapter on the vertebrate bargain found the full mammalian-style D1/D2 architecture, direct and indirect pathways included, already complete in a lamprey, whose lineage parted from ours around 560 million years ago. But the receptor *inventory* is a hundred million years younger. A whole-genome duplication near the root of Vertebrata, placed in the Ordovician around 450 million years ago by comparative genomics, took a single ancestral D1/D2 pair and made four D1-like receptors and several D2-like ones. Architecture at 560. Count at 450. One word — *receptor* — two separate commits underneath it.

สร้างโมเลกุลกับได้ยินมันเป็นความสำเร็จคนละอย่าง และมีวันที่คนละวัน บทของเล่ม 1 ว่าด้วยข้อตกลงของสัตว์มีกระดูกสันหลังพบสถาปัตยกรรม D1/D2 แบบสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเต็มรูป รวมวิถี "ทางตรง" และ "ทางอ้อม" สมบูรณ์อยู่แล้วในปลาแลมเพรย์ สายพันธุ์ที่แยกจากสายของเราเมื่อราว 560 ล้านปีก่อน แต่จำนวน ตัวรับ (inventory) อ่อนวัยกว่านั้นร้อยล้านปี การเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุด (WGD) ไกล่รากของ Vertebrata จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบวางไว้ในยุคออร์โดวิเซียนราว 450 ล้านปีก่อน เอาคู่ตัวรับ D1/D2 บรรพบุรุษคู่เดียวไปทำเป็นตัวรับคล้าย D1 สี่ตัวและตัวรับคล้าย D2 อีกหลายตัว สถาปัตยกรรมอยู่ที่ 560 จำนวนอยู่ที่ 450 คำเดียว — ตัวรับ — แต่มี commit แยกกัน สองรายการซ่อนอยู่ข้างใต้

One lead belongs in the margin rather than the ledger. A claim surfaced during this book's sourcing, in search summaries only, that D1-like and D2-like receptors are not sister lineages at all but independent arrivals at the same ligand — convergence rather than duplication. Two attempts to reach the primary source were blocked, and this book's rule is that an unverified claim is recorded as a question or not at all. This one stays a question. Note only what it would cost if it held: not the 450-million-year row, which counts duplications, but the assumption beneath it that "the ancestral D1/D2 pair" is one object worth counting duplications of.

เบาะแสหนึ่งควรอยู่ในหมายเหตุข้างกระดาษ ไม่ใช่ในบันทึก commit ระหว่างหาแหล่งอ้างอิงของหนังสือเล่มนี้ มีข้ออ้างหนึ่งโผล่ขึ้นมาในบทสรุปผลการค้นหาเท่านั้น ว่าตัวรับคล้าย D1 กับคล้าย D2 ไม่ใช่สายพี่น้องกัน แต่มาถึงลิแกนด์ตัวเดียวกันอย่างเป็นอิสระต่อกัน — คอนเวอร์เจนซ์ ไม่ใช่การเพิ่มจำนวนซ้ำ พยายามเข้าถึงแหล่งข้อมูลปฐมภูมิสองครั้ง ถูกปิดกั้นทั้งสองครั้ง กฎของหนังสือเล่มนี้คือข้ออ้างที่ตรวจสอบไม่ได้จะบันทึกเป็นคำถาม หรือไม่บันทึกเลย ข้อนี้จึงยังเป็นคำถาม บันทึกไว้เพียงว่าถ้ามันจริงจะเสียอะไร ไม่ใช่แถว 450 ล้านปี แแถวนั้นนับการเพิ่มจำนวนซ้ำ แต่เป็นสมมติฐานข้างใต้มัน ที่ว่า "คู่ D1/D2 บรรพบุรุษ" เป็นวัตถุชิ้นเดียวที่ควรค่าแก่การนับการเพิ่มจำนวนซ้ำของมัน

Below the vertebrates the receptor's floor gets harder to find, and the sharpest evidence is negative. Ctenophores — the comb jellies of Vol. I's chapter on the first animals — run a working nervous system with no dopamine signalling in it whatsoever, which puts a ceiling on how deep the receptor can reach. A 2023 phylogenetic reconciliation by Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher and Feuda presses the same direction in its title, calling the monoaminergic system as a whole a bilaterian innovation — a claim about the family, not a direct test of the dopamine receptor. Nor is the receptor's shape fixed above that line: Vol. I describes an octopus dopamine receptor, DopC1, that is ionotropic — a channel opening directly and fast — where every vertebrate dopamine receptor is a slow G-protein-coupled one. It stands as a 2025 preprint, not yet peer-reviewed, a caveat worth carrying alongside it. Meanwhile the synthesis line was already running, in gut walls and in single cells with no neurons to run it for.

ต่ำกว่าสัตว์มีกระดูกสันหลังลงไป พื้นของตัวรับหายากขึ้น และหลักฐานที่คมที่สุดเป็นหลักฐานเชิงลบ ทีโนฟอร์ — แมงกะพรุนหวี (comb jelly) จากบทของเล่ม 1 ว่าด้วยสัตว์กลุ่มแรก — เติบโตระบบประสาทที่ทำงานได้จริงโดยไม่มีสัญญาณโดปามีนอยู่ในนั้นเลย นี่ตั้งประเด็นว่าตัวรับยังเล็กได้แค่ไหน การประสานแผนภูมิวิวัฒนาการ (phylogenetic reconciliation) ปี 2023 โดย Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher และ Feuda กดไปทางเดียวกันตั้งแต่ข้อบ่งชี้ความ โดยเรียกระบบโมโนอะมีนทั้งระบบว่าเป็นนวัตกรรมของสัตว์สมมาตรสองด้าน (bilaterian) — ข้ออ้างเรื่องทั้งตระกูล ไม่ใช่การทดสอบตัวรับโดปามีนโดยตรง เหนือเส้นนั้นขึ้นมา รูปทรงของตัวรับก็ไม่ตายตัว เล่ม 1 บรรยายตัวรับโดปามีนของปลาหมึกยักษ์ชื่อ DopC1 ที่เป็นไอโอโนโทรปิก — ช่องที่เปิดตรงและเร็ว — ขณะที่ตัวรับโดปามีนของสัตว์มีกระดูกสันหลังทุกตัวเป็นแบบจับคู่กับจีโปรตีนและทำงานนี้ยังเป็นปริศนาปี 2025 ยังไม่ผ่านการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ ข้อควรระวังที่ต้องพกไปด้วย ระหว่างนั้น สายการสังเคราะห์เดินอยู่แล้ว ในผนังลำไส้และในเซลล์เดี่ยวที่ไม่มีเซลล์ประสาทให้มันรับใช้

Keeping the Rows Apart

แยกแถวข้อมูลออกจากกัน

"How old is dopamine" is not one question, and the reason this book keeps a ledger instead of a timeline is that it has at least four defensible answers separated by more than a hundred million years. The first is the synthesis capability — could a cell make the molecule? — and it goes back at least 600 million years, to at or before the last common ancestor of protostomes and deuterostomes. Vol. I is careful with that anchor and this book will be too: conventionally cited above 600 million years, it arrives at 642 to 761 million by molecular clock and around 558 to 575 by fossil calibration, and the distance between rocks and clocks is unresolved rather than split. The second answer is receptor existence — was there anything built to hear it? The third is circuit — was it wired into a loop that picks one action and suppresses the rest? The fourth is the job a human would actually name: wanting.

"โดปามีนอายุเท่าไร" ไม่ใช่คำถามข้อเดียว หนังสือเล่มนี้เก็บบันทึกแบบ ledger แทนเส้นเวลา เพราะคำถามนี้มีคำตอบที่ปกป้องได้อย่างน้อยสี่คำตอบ ห่างกันกว่าร้อยล้านปี คำตอบแรกคือความสามารถในการสังเคราะห์ — เซลล์สร้างโมเลกุลนี้ได้หรือไม่ — ย้อนไปได้อย่างน้อย 600 ล้านปี ถึง ณ หรือก่อนบรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของโปรโตสโตมกับดิเวเทอโรสโตม เล่ม 1 ระวังกับหมุดนี้ และหนังสือเล่มนี้ก็จะระวังเช่นกัน ตามธรรมเนียมอ้างว่าเกิน 600 ล้านปี นาฬิกาโมเลกุลให้ 642 ถึง 761 ล้านปี การเทียบมาตรด้วยฟอสซิลให้ราว 558 ถึง 575 ล้านปี ระยะห่างระหว่างหินกับนาฬิกายังไม่ยุติ ไม่ใช่เรื่องที่แบ่งครึ่งได้ คำตอบที่สองคือการมีอยู่ของตัวรับ — มีสิ่งใดถูกสร้างมาเพื่อไดยันมันหรือไม่ คำตอบที่สามคือวงจร — มันถูกเดินสายเข้าวงจรที่เลือกการกระทำหนึ่งแล้วกดที่เหลือไว้หรือไม่ คำตอบที่สี่คือหน้าที่ที่มนุษย์จะเรียกชื่อจริง ๆ นั่นคือความอยาก

The fourth is the weakest row here, and the method is to say so rather than let the first three carry it across. Vol. I told how monkey dopamine neurons were caught encoding a reward-prediction error, and how rats made to want sucrose more did not come to like it any better. Both are findings about a computation running on the molecule, not about the molecule. Nobody has recorded that burst-and-dip signature in a lamprey or a hagfish — the two animals whose ancient basal ganglia would settle whether the computation is as old as the circuit or a much later tenant of it. The molecule has a date. The computation has none. An undated row is not an empty row; it is a row with an experiment still owed.

แถวที่สี่อ่อนที่สุดในที่นี่ และวิธีที่ถูกคือพูดตรง ๆ ไม่ใช่ปล่อยให้สามแถวแรกพามันข้ามไป เล่ม 1 เล่าว่าเซลล์ประสาทโดปามีนในลิงถูกจับได้ว่ากำลังเข้ารหัสค่าคลาดเคลื่อนการทำนายรางวัล และหนูที่ถูกทำให้อยากชูโครสมากขึ้นไม่ได้ชอบมันมากขึ้น ทั้งสองเป็นข้อค้นพบเรื่องการคำนวณที่ทำงานบนโมเลกุล ไม่ใช่เรื่องโมเลกุลเอง ยังไม่มีใครบันทึกลายเซ็นพุ่งขึ้นแล้วยุบตัวนั้นในปลาแลมเพรย์หรือปลาแฮกฟิช — สัตว์สองชนิดที่เบซัลแกงเกลียโบราณของมันจะชี้ขาดว่าการคำนวณนี้เก่าเท่าวงจร หรือเป็นผู้เข้าที่เข้ามาทีหลังมาก โมเลกุลมีวันที่ การคำนวณไม่มี แถวที่ไม่มีวันที่ไม่ใช่แถวว่าง มันคือแถวที่ยังติดค้างการทดลองอยู่หนึ่งชุด

Outside the laboratory this bookkeeping stops being bookkeeping and becomes a defence. The popular account collapses all four rows into a single quantity: a "hit" that arrives as pleasure, drains with use, and can be restocked by abstinence — the dopamine detox. Each clause is wrong at a different row. The pleasure claim is the one Vol. I's rats already put down. The draining claim has no reservoir to drain: dopamine, as The Scientist's 2024 debunking of the detox trend puts it, "is essentially never acting in isolation" — other neuron populations gate the dopaminergic ones, and endogenous opioids, orexin and serotonin carry much of what the slang credits to dopamine alone. There is nothing for a fast to act on. The phone in your hand is misdescribed by the slang too: the firing comes *before* the notification resolves, keyed to the uncertainty rather than the reward — a prediction system doing its job, not a dose landing. And if you want to see dopamine depletion in a human being, it is not someone scrolling with dulled enthusiasm. It is the ward at Beth Abraham in the weeks before the L-DOPA.

นอกห้องทดลอง บัญชีนี้เล็กเป็นบัญชี และกลายเป็นแนวป้องกัน คำอธิบายยอคนิยมยุบ ทั้งสี่แถวเหลือปริมาณเดียว "การกระทบ" ที่มาถึงเป็นความสุข ร่อยหรอไปตามการใช้ และเติมคืนได้ด้วยการงดเว้น — "ดีที่ออกซ์โดปามีน" แต่ละอนุประโยคผัดคนละแถว ข้ออ้างเรื่องความสุข หนูของเล่ม 1 ล้มไปแล้ว ข้ออ้างเรื่องร่อยหรอไม่มีอ่างเก็บให้ร่อยหรอ The Scientist เขียนไว้ในบทความเปิดโปงกระแสดีที่ออกซ์ปี 2024 ว่าโดปามีน "แทบไม่เคยทำงานตามลำพังเลย" — เซลล์ประสาทกลุ่มอื่นคอยกำกับเซลล์ประสาทโดปามีน และเปปไทด์โอปิออยด์ภายในร่างกาย ออเร็กซิน กับเซโรโทนิน แบกรับสิ่งที่ภาษาปากยกให้โดปามีนแต่ผู้เดียวไว้มาก การอดจึงไม่มีอะไรให้กระทำ โทรศัพท์ในมือคุณก็ถูกภาษาปากอธิบายผัดเช่นกัน สัญญาณยิ่งก่อนที่การแฉงเดือนจะเฉลย ผูกกับความไม่แน่นอน มากกว่ารางวัล — ระบบทำนายกำลังทำหน้าที่ของมัน ไม่ใช่โดสยาที่มาถึง และถ้าอยากเห็นภาวะโดปามีนพร่องในมนุษย์จริง ๆ มันไม่ใช่คนที่เลื่อนหน้าจอด้วยความกระตือรือร้นที่จางลง มันคือผู้ป่วยที่ Beth Abraham ในสัปดาห์ก่อน L-DOPA มาถึง

The honest standing is uneven, and the unevenness is the finding. The synthesis rows are solid and very old; the circuit row is solid and younger; the receptor rows are solid and split across two dates the popular question flattens into one; and the row naming what a human actually feels is the weakest line here. That asymmetry is not a gap in the evidence, it is the evidence: this molecule was doing chemistry for hundreds of millions of years before anything used it to want. Dopamine also does not end at dopamine. It sits mid-line — an intermediate that acquired a receptor and got promoted to a signal — and the cheapest way evolution has found to make a new message is to bolt one more enzyme onto a line already running. One enzyme downstream of wanting is noradrenaline, and the body uses it to sound an alarm.

สถานะที่ชัดเจนของหลักฐานไม่เท่ากันในแต่ละแถว และความไม่เท่ากันนั้นคือข้อค้นพบ แถวการสังเคราะห์หั่นคงและเก่ามาก แถววงจรมั่นคงและอ่อนวัยกว่า แถวตัวรับมั่นคง แต่แยกเป็นสองวันที่ ที่คำถามยอตนิยมยุบให้เหลือหนึ่ง และแถวที่เอ่ยชื่อสิ่งที่มนุษย์รู้สึก จริง ๆ คือเส้นที่อ่อนที่สุดในที่นี้ ความไม่สมดุลนี้ไม่ใช่ช่องโหว่ในหลักฐาน มันคือหลักฐาน โมเลกุลตัวนี้ทำเคมีมาหลายร้อยล้านปีก่อนที่สิ่งใดจะใช้มันเพื่ออยาก โดปามีนก็ไม่จบที่ โดปามีน มันอยู่กึ่งกลางสาย — สารตัวกลางที่ได้ตัวรับมาครองแล้วเลื่อนขั้นเป็นสัญญาณ — และวิธีถูกที่สุดที่วิวัฒนาการหาพบเพื่อสร้างสารสื่อสารตัวใหม่ คือต่อเอนไซม์อีกตัว เข้ากับสายที่เดินอยู่แล้ว เอนไซม์หนึ่งตัวเปลี่ยนน้ำของความอยากคือนอร์อะดรีนาลีน และ ร่างกายใช้มันส่งเสียงเตือนภัย

Commit Ledger

Commit Ledger

| Function | First commit | Grade | What would move the date |
 |---|---|---|---| | Synthesis capability (tyrosine → L-DOPA → dopamine; TH then DDC) | ≥600 Mya, at or before the protostome–deuterostome LCA; method-split anchor — 642–761 Mya molecular clock vs. ~558–575 Mya fossil calibration | B | Confirmed non-neural dopamine use in a cnidarian running homologous enzymes | | Receptor existence (something built to bind dopamine) | At or below the bilaterian LCA, inside the same 600–760 Mya window; ceiling set by ctenophore genomes carrying none — comparative genomics | B | A confirmed dopamine-receptor ortholog in a ctenophore or a cnidarian | | Circuit architecture (D1/D2 direct–indirect basal ganglia loop) | At or before ~560 Mya, late Ediacaran — dated by the cyclostome/gnathostome split; comparative neuroanatomy in lamprey | B | Revision of the cyclostome split date; no earlier direct test of the circuit exists | | Receptor inventory expansion (one D1/D2 pair → 4 D1-like + several D2-like) | At or near 450 Mya, Ordovician — vertebrate whole-genome-duplication timing; comparative genomics | B | Revision of vertebrate 2R-WGD timing generally, not of anything dopamine-specific | | Ionotropic (fast, channel-type) dopamine reception | Undated; cephalopod-restricted so far — structural inference from octopus DopC1, 2025 preprint, not peer-reviewed | C | Peer review of the DopC1 preprint, or a second ionotropic dopamine receptor in another lineage | | Reward-prediction-error computation — the human-salient "wanting" role | Undated. The molecule is ≥600 My old; the computation has no confirmed pre-teleost date located for this book | D | Canonical burst/dip RPE signatures recorded in lamprey or hagfish electrophysiology |

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ |---|---|---|---| | ความสามารถในการสังเคราะห์ (ไทโรซีน → L-DOPA → โดปามีน; TH แล้วตามด้วย DDC) | ≥600 ล้านปี อยู่ ณ หรือก่อนบรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของโปรโตสโตม–ดิวิเทอโรสโตม; หมุดอ้างอิงที่แยกตามวิธีวัด — 642–761 ล้านปีตามนาฬิกาโมเลกุล เทียบกับ ~558–575 ล้านปีตามการเทียบมาตรด้วยฟอสซิล | B | การใช้งานโดปามีนแบบไม่พึ่งเซลล์ประสาทที่ยืนยันได้ในในดาเรียนที่เดินเอนไซม์แบบโฮโมล็อก | | การมีอยู่ของตัวรับ (สิ่งใดสิ่งหนึ่งที่ถูกร่างมาเพื่อจับโดปามีน) | อยู่ ณ หรือต่ำกว่าบรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของ bilaterian ภายในช่วง 600–760 ล้านปีเดียวกัน; เพดานถูกกำหนดโดยจีโนมของทีโนฟอร์ที่ไม่มีตัวรับนี้เลย — จีโน

มิกส์เชิงเปรียบเทียบ | B | ออร์โธล็อกของตัวรับโดปามีนที่ยืนยันได้ในทีโนฟอร์หรือไนดาเรียน | | สถาปัตยกรรมวงจร (วงวนเบซัลแกงเกลียแบบ D1/D2 ทางตรง-ทางอ้อม) | อยู่ ณ หรือก่อนราว 560 ล้านปี ยุคเอเดียคารันตอนปลาย — กำหนดอายุจากจุดแยกไซโคลสโตม/แนโรสโตม (cyclostome/gnathostome); กายวิภาคประสาทเชิงเปรียบเทียบในปลาแลมเพรย์ | B | การปรับปรุงวันที่ของจุดแยกไซโคลสโตม; ยังไม่มีการทดสอบวงจรโดยตรงที่เก่าแก่กว่านี้ | | การขยายจำนวนตัวรับ (คู่ D1/D2 หนึ่งคู่ → D1-like 4 ตัว + D2-like อีกหลายตัว) | อยู่ ณ หรือใกล้ 450 ล้านปี ยุคออร์โดวิเซียน — ตามช่วงเวลาการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุดของสัตว์มีกระดูกสันหลัง; จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบ | B | การปรับปรุงช่วงเวลาของ 2R-WGD ในสัตว์มีกระดูกสันหลังโดยรวม ไม่ใช่เรื่องเฉพาะของโดปามีน | | การรับโดปามีนแบบไอโอโนโทรปิก (ช่องเร็ว) | ไม่มีวันที่ระบุ จำกัดอยู่เฉพาะเซฟาโลพอดเท่าที่พบในขณะนี้ — อนุมานเชิงโครงสร้างจาก DopC1 ของปลาหมึกยักษ์ ฟริบรินตีปี 2025 ยังไม่ผ่านการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ | C | การทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิของฟริบรินตี DopC1 หรือการพบตัวรับโดปามีนแบบไอโอโนโทรปิกตัวที่สองในสายพันธุ์อื่น | | การคำนวณค่าคลาดเคลื่อนการทำนายรางวัล — บทบาท "ความอยาก" ที่มนุษย์รู้สึกได้ชัดเจนที่สุด | ไม่มีวันที่ระบุ โมเลกุลมีอายุ ≥ 600 ล้านปี แต่การคำนวณนี้ไม่มีวันที่ก่อนยุคปลากระดูกแข็ง (pre-teleost) ที่ยืนยันได้ซึ่งหนังสือเล่มนี้ค้นพบ | D |

ลายเซ็นสัญญาณ RPE แบบพุ่งขึ้น/ยุบตัวตามแบบแผนมาตรฐาน ที่บันทึกได้จากสรีรวิทยาไฟฟ้าของปลาแลมเพรย์หรือปลาแฮกพิช |

Overtaken if: a functional dopamine receptor is confirmed in a ctenophore genome — the one lineage that runs a nervous system with none of this chemistry inside it — which would break the bilaterian ceiling drawn here and reopen every receptor row beneath 600 million years.

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: มีการยืนยันตัวรับโดปามีนที่ทำงานได้จริงในจีโนมของทีโนฟอร์ — สายพันธุ์เดียวที่เดินระบบประสาทโดยไม่มีเคมีชุดนี้ในตัว — ซึ่งจะทำลายเพดาน bilaterian ที่วางไว้ในที่นี้ และเปิดแถวตัวรับทุกแถวที่อายุต่ำกว่า 600 ล้านปีขึ้นมาใหม่

Sources

Sources

- **1957** · Carlsson, Lindqvist & Magnusson, "3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as Reserpine Antagonists" — [Nature 180:1200] (<https://doi.org/10.1038/1801200a0>) - **2010** · "Arvid Carlsson, and the story of dopamine" — [Indian Journal of Psychiatry](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2824994/>) - **1973** · Sacks, O., *Awakenings* — Duckworth, London (the Beth Abraham L-DOPA trial, begun spring 1969) - **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications 14:3284](<https://www.nature.com/articles/s41467-023-39030-2>) - **2016** · "The Basal Ganglia Over 500 Million Years" — [Current Biology]([https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822\(16\)30680-7.pdf](https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822(16)30680-7.pdf)) (lamprey D1/D2 direct/indirect architecture; established in Vol. I, ch. 12) - **2021** · El-Shehawy, Luecke-Johansson, Ribbenstedt & Gorokhova, "Microbiota-Dependent and -Independent Production of l-Dopa in the Gut of *Daphnia magna*" — [mSystems](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8577283/>) (Vol. I, ch. 12) - **2013** · "Evolution of Dopamine Receptor Genes of the D1 Class in Vertebrates" — [Molecular Biology and Evolution](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603308/>) (dopamine-receptor whole-genome duplication near the root of Vertebrata, ~450 Mya; Vol. I, ch. 12) - **2014** · Skjærven, Teigen & Martinez, "Structure-Function Relationships in the Aromatic Amino Acid Hydroxylases Enzyme Family: Evolutionary Insights" — [Wiley/eLS](<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470015902.a0025581>) (the family uniting TH, TPH and PAH; Vol. I, ch. 8) - **1997** · Schultz, Dayan & Montague, "A Neural Substrate of Prediction and Reward" — [Science 275:1593](<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.275.5306.1593>) (dopamine neurons encode reward prediction error; Vol. I, ch. 12) - **1998** · Berridge & Robinson, "What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?" — [Brain Research Reviews 28:309](<https://fsnagle.org/papers/berridge1998role.pdf>); retitled 2007; thirty-year retrospective 2025 (Vol. I, ch. 12) - **2014** · Moroz et al., "The ctenophore genome and the evolutionary origins of neural systems" — [Nature 510:109–114](<https://www.nature.com/articles/nature13400>); and **2013** · Ryan et al., "The genome of the ctenophore *Mnemiopsis leidyi*" — [Science 342:1242592]

(https://dunnlab.org/assets/Ryan_etal2013.pdf) (ctenophores: no dopamine signalling of any kind; Vol. I, ch. 9) - **2025** · Octopus ionotropic dopamine receptor DopC1 — [bioRxiv preprint, not yet peer-reviewed] (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.04.02.646353v2.full>) (Vol. I, ch. 13) - **2016** · dos Reis et al., "Uncertainty in the Timing of Origin of Animals and the Limits of Precision in Molecular Timescales" — [Current Biology / PMC4651906](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4651906/>) (the protostome–deuterostome split held as a method-dependent range, "rocks versus clocks"; Vol. I anchor, ch. 9) - **2024** · Thomasy, "Debunking the Dopamine Detox Trend" — [The Scientist] (<https://www.the-scientist.com/debunking-the-dopamine-detox-trend-72036>) - **1976** · Jensen, "Enzyme Recruitment in Evolution of New Function" — [Annual Review of Microbiology 30:409–425](<https://doi.org/10.1146/annurev.mi.30.100176.002205>)

- **1957** · Carlsson, Lindqvist & Magnusson, "3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as Reserpine Antagonists" — [Nature 180:1200](<https://doi.org/10.1038/1801200a0>) - **2010** · "Arvid Carlsson, and the story of dopamine" — [Indian Journal of Psychiatry](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2824994/>) - **1973** · Sacks, O., Awakenings — Duckworth, London (the Beth Abraham L-DOPA trial, begun spring 1969) - **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications 14:3284](<https://www.nature.com/articles/s41467-023-39030-2>) - **2016** · "The Basal Ganglia Over 500 Million Years" — [Current Biology]([https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822\(16\)30680-7.pdf](https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822(16)30680-7.pdf)) (lamprey D1/D2 direct/indirect architecture; established in Vol. I, ch. 12) - **2021** · El-Shehawy, Luecke-Johansson, Ribbenstedt & Gorokhova, "Microbiota-Dependent and -Independent Production of l-Dopa in the Gut of *Daphnia magna*" — [mSystems](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8577283/>) (Vol. I, ch. 12) - **2013** · "Evolution of Dopamine Receptor Genes of the D1 Class in Vertebrates" — [Molecular Biology and Evolution](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>)

PMC3603308/) (dopamine-receptor whole-genome duplication near the root of Vertebrata, ~450 Mya; Vol. I, ch. 12) - **2014** · Skjærven, Teigen & Martinez, "Structure–Function Relationships in the Aromatic Amino Acid Hydroxylases Enzyme Family: Evolutionary Insights" — [Wiley/eLS](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470015902.a0025581) (the family uniting TH, TPH and PAH; Vol. I, ch. 8) - **1997** · Schultz, Dayan & Montague, "A Neural Substrate of Prediction and Reward" — [Science 275:1593](https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.275.5306.1593) (dopamine neurons encode reward prediction error; Vol. I, ch. 12) - **1998** · Berridge & Robinson, "What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?" — [Brain Research Reviews 28:309] (https://fsnagle.org/papers/berridge1998role.pdf); retitled 2007; thirty-year retrospective 2025 (Vol. I, ch. 12) - **2014** · Moroz et al., "The ctenophore genome and the evolutionary origins of neural systems" — [Nature 510:109–114](https://www.nature.com/articles/nature13400); and **2013** · Ryan et al., "The genome of the ctenophore *Mnemiopsis leidyi*" — [Science 342:1242592] (https://dunnlab.org/assets/Ryan_et al2013.pdf) (ctenophores: no dopamine signalling of any kind; Vol. I, ch. 9) - **2025** · Octopus ionotropic dopamine receptor DopC1 — [bioRxiv preprint, not yet peer-reviewed](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.04.02.646353v2.full) (Vol. I, ch. 13) - **2016** · dos Reis et al., "Uncertainty in the Timing of Origin of Animals and the Limits of Precision in Molecular Timescales" — [Current Biology / PMC4651906] (https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4651906/) (the protostome–deuterostome split held as a method-dependent range, "rocks versus clocks"; Vol. I anchor, ch. 9) - **2024** · Thomasy, "Debunking the Dopamine Detox Trend" — [The Scientist](https://www.the-scientist.com/debunking-the-dopamine-detox-trend-72036) - **1976** · Jensen, "Enzyme Recruitment in Evolution of New Function" — [Annual Review of Microbiology 30:409–425](https://doi.org/10.1146/annurev.mi.30.100176.002205)

Noradrenaline and Octopamine: The Alarm Twins

นอร์อะดรีนาลีนกับออกโทพามีน: ฝาแฝดสัญญาณเตือน

At the Maudsley Hospital in south London, in the early 1960s, patients taking a new class of antidepressant kept returning with the same account: a headache arriving within an hour of a meal, felt at the back of the skull as something being forced open, and behind it a blood pressure high enough to rupture a vessel in the brain. Blackwell collected twelve such cases — eleven of the patients on tranylcypromine, one on phenelzine, all of them monoamine-oxidase inhibitors, drugs that work by disabling the enzyme that strips small amine messengers out of circulation. His report reached The Lancet in October 1963 under a title that named the drug class but not the trigger. The trigger was cheese.

ตัวกระตุ้นคือชีส แต่รายงานฉบับแรกไม่ได้บอกอย่างนั้น ที่โรงพยาบาล Maudsley ทางใต้ของกรุงลอนดอน ช่วงต้นทศวรรษ 1960 ผู้ป่วยที่กินยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มใหม่กลับมาเล่าเรื่องเดียวกันซ้ำ ๆ ปวดหัวภายในหนึ่งชั่วโมงหลังมื้ออาหาร รู้สึกที่ท้ายทอยเหมือนมีอะไรงัดกะโหลกให้เปิด และเบื้องหลังอาการนั้นคือความดันโลหิตที่สูงพอจะทำให้หลอดเลือดในสมองแตก Blackwell รวบรวมผู้ป่วยแบบนี้ได้ 12 ราย — 11 รายใช้ทรานิลไซโพรมีน 1 รายใช้เฟเนลซีน ทั้งหมดเป็นยายับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส (MAOI) ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ด้วยวิธีปิดเอนไซม์ตัวที่คอยรับสารสื่อประสาทเอมีนขนาดเล็กออกจากกระแสเลือด รายงานของเขาลงวารสาร The Lancet เดือนตุลาคม 1963 ชื่อเรื่องระบุกลุ่มยา ไม่ระบุตัวกระตุ้น

The chemistry underneath is exact and slightly absurd. Ripening bacteria decarboxylate the amino acid tyrosine — snip a carbon dioxide off one end — leaving tyramine, a small amine otherwise of almost no consequence to a human being. In an unmedicated person it barely exists as a signal: monoamine oxidase in the gut wall and the liver destroys nearly all of it before it reaches the bloodstream. Block that enzyme and the tyramine arrives intact, is carried into sympathetic nerve endings by the very transporter that normally recycles noradrenaline, and displaces the stored noradrenaline there in one mass release. The result is every effect of a maximal fright — vessels clamped, pressure spiking, heart driven hard — delivered at once and for no reason at all.

เคมีเบื้องหลังแม่นยำ และออกจะไร้สาระอยู่ชนิดหนึ่ง แบบที่เรียกที่บ่มชีสดีคาร์บอกซิเลตกรดอะมิโนไทโรซีน — ตัดคาร์บอนไดออกไซด์ออกจากปลายด้านหนึ่ง — เหลือไทรามิน เอมีนขนาดเล็กที่ตามปกติแทบไม่มีผลอะไรกับมนุษย์ ในคนที่ไม่ได้ใช้ยา มันแทบไม่มีตัวตนในฐานะสัญญาณเลย เพราะโมโนเอมีนออกซิเดสในผนังลำไส้และตับทำลายมันเกือบหมดก่อนถึงกระแสเลือด ปิดเอนไซม์ตัวนั้นเสีย ไทรามินก็มาถึงทั้งตัว ถูกตัวขนส่งตัวเดียวกับที่ปกติใช้รีไซเคิลนอร์อะดรีนาลีนพาเข้าปลายประสาทซิมพาเทติก แล้วไล่นอร์อะดรีนาลีนที่เก็บไว้ตรงนั้นออกมาทีเดียวทั้งคลัง ผลคือทุกอาการของความกลัวขั้นสุด — หลอดเลือดบีบ ความดันพุ่ง หัวใจถูกเร่งจนสุด — มาพร้อมกัน และมาโดยไม่มีเหตุผลใดเลย

What makes this more than a pharmacological footnote is *which* molecule did it. In a honeybee or a fruit fly, tyramine is a signalling molecule in its own right, with dedicated receptors and behavioural jobs; in a human it is a trace amine — a category defined by scarcity, cleared so fast it was long treated as metabolic litter. The cheese reaction is the one everyday place where an invertebrate's messenger turns acutely, dangerously human.

เรื่องนี้เป็นมากกว่าเชิงอรรถทางเภสัชวิทยา เพราะประเด็นอยู่ที่ว่าโมเลกุลตัวไหนเป็นคนก่อเหตุ ในผึ้งหรือแมลงวันผลไม้ ไทรามินเป็นโมเลกุลส่งสัญญาณเต็มตัว มีตัวรับเฉพาะ มีหน้าที่ทางพฤติกรรมของตัวเอง ในมนุษย์ มันเป็นแค่เอมีนร่องรอย (trace amine) — หมวดที่นิยามด้วยความขาดแคลน ถูกกำจัดเร็ว เสียนถูกจัดเป็นขยะเมแทบอลิซึมอยู่นาน ปฏิกริยาจากชีสคือที่เดียวในชีวิตประจำวันที่สารส่งสัญญาณของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังกลายเป็นของมนุษย์ขึ้นมาแบบเฉียบพลันและอันตราย

That crossover is not a coincidence, and the reason is that the two branches were never separate inventions. One assembly line runs from a common amino acid: tyrosine, hydroxylated by tyrosine hydroxylase into L-DOPA, decarboxylated by DOPA decarboxylase into dopamine — the two steps the previous chapter follows to their own conclusions. Add one more enzyme, dopamine β -hydroxylase, and dopamine becomes noradrenaline. Add one after that, phenylethanolamine N-methyltransferase, and noradrenaline becomes adrenaline. Each addition is a separate commit with its own date, and the dates are not close together.

การข้ามสายพันธุ์นี้ไม่ใช่เรื่องบังเอิญ เหตุผลคือทั้งสองสาขาไม่เคยถูกประดิษฐ์แยกกันมา ตั้งแต่ต้น สายการผลิตหนึ่งเริ่มจากกรดอะมิโนตัวเดียวกัน คือไทโรซีน ไทโรซีนไฮดรอกซิเลสเติมหมู่ไฮดรอกซิลให้กลายเป็น L-DOPA แล้ว DOPA ดีคาร์บอกซิเลสตัดคาร์บอกซิลออกจนได้โดปามีน — สองขั้นที่บ่งบอกหน้าตามไปจนถึงบทสรุปของมันเอง เติมเอนไซม์อีกตัว คือโดปามีนเบตาไฮดรอกซิเลส (dopamine β -hydroxylase) โดปามีนก็กลายเป็นนอร์อะดรีนาลีน เติมอีกตัวถัดไป คือฟีนีลเอทานอลามีน เอ็น-เมทิลทรานสเฟอเรส (phenylethanolamine N-methyltransferase) นอร์อะดรีนาลีนก็กลายเป็นอะดรีนาลีน แต่ละขั้นที่เติมคือ commit คนละครั้ง มีวันที่ของตัวเอง และวันที่เหล่านั้นห่างกันมาก

The parallel branch does the same two operations in the opposite order. Decarboxylate tyrosine first and you get tyramine — the cheese molecule. Hydroxylate that, and you get octopamine, the amine that runs much of an insect's arousal and energy mobilisation. Vol. I's chapter on rank showed what octopamine does to a lobster's posture with nothing but a syringe; what it did not do was date the machinery. The order of operations is the only real difference between the branches, and for most of the twentieth century that difference was taken to mean two enzyme families, one vertebrate and one invertebrate, descended from an ancient split.

สาขาคู่ขนานทั้งสองชั้นเดียวกัน แต่กลับลำดับ ดีคาร์บอกซิเลตไทโรซีนก่อน ได้ไทรามิน — โมเลกุลแห่งชีส ไฮดรอกซิเลตต่อ ได้ออกโทพามีน เอมีนที่ขับเคลื่อนตัวและการระดมพลังงานของแมลงเกือบทั้งหมด บทว่าด้วยลำดับชั้นในเล่ม 1 แสดงแล้วว่าออกโทพามีนทำอะไรกับท่าทางของลีโอปัสเตอร์ได้ด้วยเข็มฉีดยาเข็มเดียว สิ่งที่บั้นนั้นไม่ได้ทำคือ กำหนดอายุของกลไก ลำดับชั้นคือความต่างจริงเพียงอย่างเดียวระหว่างสองสาขานี้ และเกือบตลอดศตวรรษที่ 20 ความต่างนั้นถูกอ่านว่าหมายถึงตระกูลเอนไซม์สองตระกูล ตระกูลหนึ่งของสัตว์มีกระดูกสันหลัง อีกตระกูลของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง แยกกันมา จากจุดแยกโบราณจุดหนึ่ง

That reading is now wrong, and the correction is unusually clean. In 2023, Matthew Goulty, Gaëlle Botton-Amiot, Ezio Rosato, Simon Sprecher and Roberto Feuda published a formal phylogenetic reconciliation of the monoaminergic gene families in Nature Communications, and found that dopamine β -hydroxylase and tyramine β -hydroxylase are not two clades at all. The fruit fly's TBH gene is a one-to-one ortholog of the human DBH gene — the same gene, inherited from the same ancestral copy, at strong branch support. In the authors' own summary, the name distinction is purely semantic. One enzyme lineage, continuously present since close to the split between cnidarians and bilaterians, performs whichever final hydroxylation the local chemistry offers it: dopamine to noradrenaline where dopamine is the abundant substrate, tyramine to octopamine where the decarboxylation ran first. The same study places the lineage's sister paralog, MOXD — still functionally uncharacterised in any species — at the last common ancestor of Cnidaria and Bilateria, which puts the family's root deeper than crown Bilateria even though the surviving DBH and TBH genes themselves are almost entirely bilaterian.

การอ่านแบบนั้นผิดแล้ว และคำแก้ก็สะอาดผิดปกติ ปี 2023 Matthew Goulty, Gaëlle Botton-Amiot, Ezio Rosato, Simon Sprecher และ Roberto Feuda ตีพิมพ์การประสานแผนภูมิวิวัฒนาการอย่างเป็นทางการของตระกูลยีนโมโนอะมีนในวารสาร Nature Communications และพบว่าโดปามีนเบตาไฮดรอกซิเลสกับไทราซีนเบตาไฮดรอกซิเลสไม่ใช่สองสายพันธุ์กรรมเลย ยีน TBH ของแมลงวันผลไม้เป็นออร์โธล็อกแบบหนึ่งต่อหนึ่งของยีน DBH ในมนุษย์ — ยีนเดียวกัน สืบจากสำเนาบรรพบุรุษเดียวกัน ค่าสนับสนุนกิ่งก้าน (branch support) แข็งแรง ผู้เขียนสรุปเองว่าความต่างของชื่อเป็นเรื่องความหมายล้วน ๆ สายพันธุ์กรรมเอนไซม์สายเดียว ดำรงอยู่ต่อเนื่องมาตั้งแต่โกลด์จุดแยกระหว่างไนดาเรียนกับ bilaterian ทำหน้าที่ไฮดรอกซิเลตขั้นสุดท้ายกับสารอะไรก็ตามที่เคมีในท้องถิ่นยื่นให้ โดปามีนไปเป็นนอร์อะดรีนาลีนในที่ที่โดปามีนเป็นสารตั้งต้นปริมาณมาก ไทราซีนไปเป็นออกโทพามีนในที่ที่ตีคาร์บออกซิเลตเกิดก่อน งานชิ้นเดียวกันวางพาราล็อกพี่น้องของสายนี้ คือ MOXD — ยังไม่มีใครระบุหน้าที่ได้ในสิ่งมีชีวิตชนิดใด — ไว้ที่บรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของ Cnidaria กับ Bilateria รากของตระกูลจึงลึกกว่า crown Bilateria แม้ยีน DBH และ TBH ที่เหลือรอดจะเป็นของ bilaterian เกือบทั้งหมดก็ตาม

So the naming was the accident. Two labels, coined in two research communities that rarely read each other, made the invertebrate version sound like a lesser, earlier draft of the vertebrate one. It was never a draft. It was the same gene, handed a different substrate.

ชื่อต่างหากที่เป็นอุบัติเหตุ ป้ายสองป้าย บัญญัติในสองแวดวงวิจัยที่แทบไม่อ่านงานกัน และกัน ทำให้ฉบับของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังฟังเหมือนร่างแรกที่ดีน้อยกว่าและเก่ากว่า ของฉบับสัตว์มีกระดูกสันหลัง มันไม่เคยเป็นร่างแรก มันคือยืนตัวเดียวกัน ที่ได้รับสารตั้งต้นคนละตัว

The receptors run on a separate clock from the enzymes, and they are where the twins story actually lives. Vol. I established, through Gáspár Jékely's work, that noradrenaline-type signalling coexisted with octopamine and tyramine in the last bilaterian common ancestor rather than being replaced by them. Unpacked past that summary, the 2017 reconstruction by Thomas Bauknecht and Jékely in BMC Biology resolves not one shared inheritance but a whole panel of them — adrenergic $\alpha 1$, $\alpha 2$ and β ; octopamine α and β ; tyramine type-1 and type-2 — every family traceable to the same bilaterian node, and every family carrying its own separate history of loss. Adrenergic receptors are gone from most ecdysozoans, including most insects, yet kept in the water flea *Daphnia pulex* and in a priapulid worm; octopamine and tyramine receptors are gone from most deuterostomes, yet kept in the hemichordate *Saccoglossus kowalevskii*; the adrenergic- β family turns up only in chordates and one xenacoelomorph, the marine worm *Meara stichopi*. There is no relay anywhere in the tree — no baton pass from an old system to a new one, only lineages independently dropping whichever half of an ancestral pair they had stopped using.

ตัวรับเดินบนนาฬิกาคนละเรือนกับเอนไซม์ และเรื่องฝาแฝดตัวจริงอยู่ตรงนี้ เล่ม 1 วางไว้แล้ว ผ่านงานของ Gáspár Jékely ว่าสัญญาณแบบนอร์อะดรีนาลีนอยู่ร่วมกับออกโทพามีนและไทรามินในบรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของ bilaterian ไม่ได้ถูกสองตัวหลังเข้าแทนที่ คลัสทสรุ่นนี้ออกอีกชั้น การสร้างใหม่ปี 2017 โดย Thomas Bauknecht และ Jékely ในวารสาร BMC Biology ไม่ได้พบมรดกร่วมชุดเดียว แต่พบทั้งแผง — อะดรีเนอร์จิก $\alpha 1$, $\alpha 2$ และ β ; ออกโทพามีน α และ β ; ไทรามินชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 — ทุกตระกูลสืบย้อนไปถึงจุดกำเนิดเดียวกันใน bilaterian และทุกตระกูลมีประวัติการสูญหายแยกกันเป็นของตัวเอง ตัวรับอะดรีเนอร์จิกหายจากเอ็กโตโซซัวส่วนใหญ่ รวมถึงแมลงส่วนใหญ่ แต่ยังอยู่ในหมัดน้ำ *Daphnia pulex* และในหนอนไพรอะพุลิด ตัวรับออกโทพามีนและไทรามินหายจากดิเวอโรสโตมส่วนใหญ่ แต่ยังอยู่ในเฮมิคอร์ดเตต *Saccoglossus kowalevskii* ตระกูลอะดรีเนอร์จิก-เบตาพบเฉพาะในคอร์ดเตตกับซีนาซีโลมอร์ฟ (xenacoelomorph) ชนิดเดียว คือหนอนทะเล *Meara stichopi* ไม่มีจุดไหนในแผนภูมิที่มีการส่งไม้ต่อ — ไม่มีระบบเก่าส่งไม้ผลัดให้ระบบใหม่ มีแต่แต่ละสายพันธุ์ทั้งครั้งที่ตัวเองเลิกใช้ของคู่บรรพบุรุษไปโดยไม่เกี่ยวกัน

Dating that node means leaning on the anchor Vol. I already handled honestly: the protostome–deuterostome split, conventionally placed beyond 600 million years ago, given as 642–761 Mya by molecular clock and roughly 558–575 Mya when calibrated to fossils. Rocks and clocks disagree, and this book cites the disagreement rather than a single number.

วันที่ของจุดกำเนิดนั้นทั้งหมดที่เล่ม 1 จัดการไว้อย่างชัดเจนแล้ว คือจุดแยกโปรโตสโตม–ดิวิเทอโรสโตม ตามธรรมเนียมวางไว้เกิน 600 ล้านปีก่อน นาฬิกาโมเลกุลให้ 642–761 ล้านปี ฟอสซิลเทียบมาตรให้ราว 558–575 ล้านปี หินกับนาฬิกาไม่ลงรอยกัน หนังสือเล่มนี้อ้างความไม่ลงรายนั่น ไม่อ้างตัวเลขเดียว

Why two systems survived six hundred million years apiece, rather than one absorbing the other, is where the book's three standing hypotheses — frozen accident, active selection, chemical constraint — pull against each other. Chemical constraint has the strongest showing, and its clearest statement is old: R. A. Jensen's 1976 argument in the Annual Review of Microbiology that new functions arise mostly by recruiting existing enzymes to nearby substrates rather than by inventing machinery. But selection has real evidence on the octopamine side. Herman Lehman, David Schulz, Andrew Barron, Gene Robinson and colleagues showed in 2006 that honeybee foraging onset tracks brain octopamine and TBH transcript levels as workers shift from hive duties to flight; Paul Stevenson, Varya Dyakonova, Jan Rillich and Klaus Schildberger showed in 2005 that cricket aggression escalates under octopamine agonists and collapses under antagonists, with serotonin pulling the opposite way — the same opposed-amine architecture Vol. I found in the lobster, in an animal built on a different nervous-system plan. An insect with no discrete endocrine gland needs one fast, cheap, whole-body mobilisation signal; vertebrates, once glands were available, ran the same job down two channels — a fast neural one through the sympathetic chain, a slow hormonal one through chromaffin tissue. Octopamine was not retained by inertia.

สองระบบอยู่รอดมาระบบละหกร้อยล้านปี ไม่มีระบบไหนกลืนอีกระบบ และตรงนี้เองที่สมมติฐานหลักสามข้อของหนังสือ — อุบัติเหตุที่ถูกแช่แข็ง (frozen accident) การคัดเลือกเชิงรุก และข้อจำกัดทางเคมี — ดึงกันคนละทาง ข้อจำกัดทางเคมีมีน้ำหนักมากที่สุด และคำกล่าวที่ขัดที่สุดของมันก็เก่า คือข้อโต้แย้งของ R. A. Jensen ปี 1976 ในวารสาร Annual Review of Microbiology ว่าหน้าที่ใหม่ส่วนใหญ่เกิดจากการเรียกเอนไซม์ที่มีอยู่แล้วมาใช้กับสารตั้งต้นที่อยู่ใกล้ ไม่ใช่จากการประดิษฐ์กลไกใหม่ แต่ฝั่งการคัดเลือกก็มีหลักฐานจริงในเรื่องออกโทพามีน Herman Lehman, David Schulz, Andrew Barron, Gene Robinson และคณะ แสดงในปี 2006 ว่าจุดเริ่มออกหาอาหารของผึ้งตามระดับออกโทพามีนในสมองและระดับทรานสคริปต์ของ TBH เมื่อผึ้งงานเปลี่ยนจากงานในรังไปเป็นงานบิน Paul Stevenson, Varya Dyakonova, Jan Rillich และ Klaus Schildberger แสดงในปี 2005 ว่าความก้าวร้าวของจิ้งหรีดพุ่งขึ้นเมื่อได้ตัวกระตุ้นออกโทพามีน และทรุดลงเมื่อได้ตัวต้าน โดยเซโรโทนินดึงไปทางตรงข้าม —

สถาปัตยกรรมเอมีนคู่ตรงข้ามแบบเดียวกับที่เล่ม 1 พบในลีโอสเตอร์ คราวนี้ในสัตว์ที่
สร้างบนผังระบบประสาทคนละแบบ แมลงไม่มีต่อมไร้ท่อแยกเป็นชั้น จึงต้องการ
สัญญาณระดมพลทั้งตัวที่เร็วและถูกเพียงสัญญาณเดียว สัตว์มีกระดูกสันหลัง พอมีต่อม
ให้ใช้ ก็เดินทางเดียวกันผ่านสองช่อง — ช่องประสาทที่เร็วผ่านระบบประสาทซิมพาเท
ติก ช่องฮอโมนที่ช้าผ่านเนื้อเยื่อโครมาฟิน ออกโทพามีนไม่ได้ถูกเก็บไว้เพราะความ
เลื่อย

The younger twin

ฝาแฝดคนน้อง

Adrenaline is the newcomer, and the gap is larger than most readers expect. PNMT — the enzyme that methylates noradrenaline into adrenaline — is vertebrate-only, and the 2023 reconciliation dates its origin, through a duplication it shares with two other vertebrate-exclusive methyltransferases, to the ancestor of *jawed* vertebrates specifically rather than vertebrates broadly. Crown Gnathostomata runs to roughly 450 million years by molecular clock, with a hard fossil floor supplied in 2022 when You-an Zhu, Per Ahlberg, Min Zhu and colleagues described complete jawed fishes from the early Silurian of China in *Nature*, at about 439 million years. Lampreys and hagfish, which left the jawed lineage around 560 Mya, carry no PNMT ortholog in this analysis. What they do carry is the gland-side hardware: Jacques Paiement and Donald McMillan described extracardiac chromaffin cells in larval lampreys in 1975 — neural-crest-derived, noradrenaline-making, structurally the tissue a mammalian adrenal medulla is built from. The organ was there without the last enzyme. If the gnathostome-only result holds, true adrenaline is about a hundred million years younger than the noradrenaline it is made from.

อะดรีนาลีนคือผู้มาใหม่ และช่องว่างกว้างกว่าที่ผู้อ่านส่วนใหญ่คิด PNMT — เอนไซม์ที่เมทิลเลตโนรอะดรีนาลีนให้เป็นอะดรีนาลีน — มีเฉพาะในสัตว์มีกระดูกสันหลัง และการประสานแผนภูมิปี 2023 กำหนดอายุจุดกำเนิดของมัน ผ่านการเพิ่มจำนวนซ้ำที่มันมีร่วมกับเมทิลทรานสเฟอเรสเฉพาะสัตว์มีกระดูกสันหลังอีกสองตัว ไว้ที่บรรพบุรุษของสัตว์มีกระดูกสันหลังมีขากรรไกรโดยเฉพาะ ไม่ใช่สัตว์มีกระดูกสันหลังทั้งหมด crown Gnathostomata ย้อนไปราว 450 ล้านปีตามนาฬิกาโมเลกุล และมีฟอสซิลรองรับแน่นตั้งแต่ปี 2022 เมื่อ You-an Zhu, Per Ahlberg, Min Zhu และคณะ บรรยายปลามีขากรรไกรที่สมบูรณ์จากยุคไซลูเรียนตอนต้นของจีนในวารสาร *Nature* อายุราว 439 ล้านปี ปลาแลมเพรย์และปลาแฮกฟิช ที่แยกจากสายมีขากรรไกรไปเมื่อราว 560 ล้านปีก่อน ไม่มีออร์โธล็อกของ PNMT ในการวิเคราะห์นี้ สิ่งที่พวกมันมีคือฮาร์ดแวร์ฝั่งต่อม Jacques Paiement และ Donald McMillan บรรยายเซลล์โครมาฟฟินนอกหัวใจในปลาแลมเพรย์วัยอ่อนไว้ตั้งแต่ปี 1975 — มาจากสันประสาท (neural crest) สร้างนอร์อะดรีนาลีน และโครงสร้างเป็นเนื้อเยื่อชนิดเดียวกับที่ใช้สร้างต่อมหมวกไตชั้นใน (adrenal medulla) ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม อวัยวะมีอยู่แล้ว ขาดแต่เอนไซม์ตัวสุดท้าย ถ้าผลที่

จำกัดเฉพาะแวนโรสโตมนี้อยู่ได้ อะดรีนาลีนแท้ก็อ่อนกว่านอร์อะดรีนาลีนที่มันถูก
สร้างมาจากรวร่อยล้านปี

The wiring is older still, and that is the part a fifty-year textbook line got wrong. Following Botar in 1974 and Burnstock in 1969, the sympathetic chain — the paired ganglia running alongside the spine that carry the fight-or-flight command — was held to be an innovation of jawed vertebrates, absent from cyclostomes. In 2024, Brittany Edens, Jan Stundl, Hugo Urrutia and Marianne Bronner reported in Nature that sea lamprey embryos do build trunk sympathetic neurons: sympathoblasts near the dorsal aorta, traced to trunk neural crest by dye lineage labelling, expressing both tyrosine hydroxylase and DBH, and running a transcriptional program homologous to the gnathostome one. A rudimentary sympathetic nervous system therefore dates to the base of Vertebrata, around 560 million years ago — more than a hundred million years before the molecule that now amplifies it existed. The alarm circuit was built first, and adrenaline was added to a system already running.

สายไฟเก่ากว่านั้นอีก และตรงนี้คือจุดที่ตำราพูดผิดมาห้าสิบปี ตามแนวของ Botar ปี 1974 และ Burnstock ปี 1969 ระบบประสาทซิมพาเทติก — ปมประสาทคู่ที่วิ่งขนาน
กระดูกสันหลังและแบกคำสั่งสู้หรือหนี — ถูกถือว่าเป็นของใหม่ของสัตว์มีกระดูกสันหลัง
มีขากรรไกร ไม่มีในไซโคลสโตม ปี 2024 Brittany Edens, Jan Stundl, Hugo Urrutia
และ Marianne Bronner รายงานในวารสาร Nature ว่าตัวอ่อนปลาแลมเพรย์ทะเลสร้าง
เซลล์ประสาทซิมพาเทติกส่วนลำตัวจริง คือซิมพาโธบลาสต์ใกล้เอออร์ตาด้านหลัง ติด
ฉลากสายเซลล์ด้วยสีย้อม (dye lineage labelling) แล้วสืบย้อนได้ถึงสันประสาทส่วนลำ
ตัว แสดงออกทั้งไทโรซีนไฮดรอกซิเลสและ DBH และเดินโปรแกรมการถอดรหัสที่เป็นโฮ
โมล็อกกับของแวนโรสโตม ระบบประสาทซิมพาเทติกขั้นพื้นฐานจึงมีอายุถึงฐานของ
Vertebrata ราว 560 ล้านปีก่อน — เกินร้อยล้านปีก่อนที่ไม่เลกุลซึ่งขยายฤทธิ์ให้มันใน
วันนี้จะเกิด วงจรเตือนภัยสร้างก่อน อะดรีนาลีนถูกเติมเข้าระบบที่เดินอยู่แล้ว

Which leaves the question the cheese opened. If humans keep no octopamine system, why does tyramine do anything to us at all? Because vertebrates built their own receptors for these molecules, separately. Seong-il Eyun, Hideaki Moriyama, Federico Hoffmann and Etsuko Moriyama surveyed 493 trace amine-associated receptor genes across 26 vertebrate genomes in 2016 and found the family absent from every non-vertebrate genome sampled, with the earliest recognisable member appearing in lamprey – a family roughly as old as vertebrates themselves. TAAR1, its one confirmed non-olfactory member, binds tyramine and octopamine directly. It is tempting to call it the octopamine receptor humans kept, and it is not one: as Lothar Lindemann and Marius Hoener set out in 2005, the vertebrate TAARs bear no phylogenetic relation to invertebrate octopamine and tyramine receptors. Two unrelated receptor families converged on the same small ligands. The cheese finds a lock in us that our ancestors cut independently.

เหลือคำถามที่ชีสเปิดไว้ ถ้ามนุษย์ไม่มีระบบออกโทพามีนเหลืออยู่ ทำไมไทรามีนถึงยังทำอะไรเราได้ คำตอบคือสัตว์มีกระดูกสันหลังสร้างตัวรับของตัวเองสำหรับโมเลกุลพวกนี้ขึ้นมาแยกต่างหาก Seong-il Eyun, Hideaki Moriyama, Federico Hoffmann และ Etsuko Moriyama สำรวจยีนตัวรับที่สัมพันธ์กับเอมีนร่องรอย (trace amine-associated receptor, TAAR) 493 ยีน ในจีโนมสัตว์มีกระดูกสันหลัง 26 ชนิด เมื่อปี 2016 และไม่พบตระกูลนี้ในจีโนมสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังที่สุ่มตรวจแม้แต่ชนิดเดียว สมาชิกเก่าสุดที่ระบุได้ปรากฏในปลาแลมเพรย์ — ตระกูลนี้จึงอายุพอ ๆ กับสัตว์มีกระดูกสันหลังเอง TAAR1 สมาชิกตัวเดียวที่ยืนยันแล้วว่าไม่เกี่ยวกับการดมกลิ่น จับไทรามีน และออกโทพามีนโดยตรง น่าจะเรียกมันว่าตัวรับออกโทพามีนที่มนุษย์เก็บไว้ แต่มันไม่ใช่ Lothar Lindemann และ Marius Hoener วางไว้ตั้งแต่ปี 2005 ว่า TAAR ของสัตว์มีกระดูกสันหลังไม่มีความสัมพันธ์เชิงพงศาวลีกับตัวรับออกโทพามีนและไทรามีนของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังเลย ตัวรับสองตระกูลที่ไม่เกี่ยวข้องกันมาบรรจบที่ลิแกนด์เล็ก ๆ ตัวเดียวกัน ชีสเจอกุญแจในตัวเรา แต่บรรพบุรุษของเราตัดกุญแจดอกนั้นขึ้นเอง

Two of these dates are solid and one is fragile. The bilaterian node for the receptor families rests on a reconstruction nobody has contradicted in nine years, and the base-of-Vertebrata date for the sympathetic chain now rests on direct embryological evidence rather than on an absence of it. The gnathostome-only date for adrenaline rests on one gene family in one analysis, and a jawless-vertebrate genome carrying a PNMT-like sequence would collapse the gap tomorrow. What survives either way is the shape of the thing: an assembly line extended one enzyme at a time across six hundred million years, two branches that never competed and never merged, and alarm wiring laid down long before the molecule that now screams down it. A dose of that molecule sits in every auto-injector carried by someone whose immune system overreacts to shellfish — and the messenger doing the overreacting is another old amine holding down two unrelated jobs, met next in allergy season.

วันที่สองในสามมันคง อีกหนึ่งเปราะบาง จุดกำเนิดใน bilaterian ของตระกูลตัวรับตั้งอยู่บนการสร้างใหม่ที่ไม่มีใครโต้แย้งมาเก้าปี วันที่ของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ฐานของ Vertebrata ตอนนี้อยู่บนหลักฐานวิทยาเอ็มบริโอโดยตรง ไม่ใช่บนการไม่มีหลักฐานอีกต่อไป วันที่ของอะดรีนาลีนที่จำกัดเฉพาะแอดเรสโตมตั้งอยู่บนตระกูลยีนเดียวในการวิเคราะห์เดียว จีโนมสัตว์มีกระดูกสันหลังไม่มีชากรรไกรสักตัวที่พกลำดับคล้าย PNMT ก็ทำให้ช่องว่างนี้พังได้ในวันพรุ่งนี้ สิ่งที่รอดไม่ว่าทางไหนคือรูปทรงของเรื่อง สายการผลิตที่ต่อที่ละเอนไซม์ตลอดหกหรือล้านปี สองสาขาที่ไม่เคยแข่งและไม่เคยรวม และสายไฟเตือนภัยที่วางไว้นานก่อนโมเลกุลซึ่งวันนี้กรี๊ดร้องผ่านมันจะเกิด โดสหนึ่งของโมเลกุลตัวนั้นอยู่ในเข็มฉีดยาอัตโนมัติทุกเข็มที่คนซึ่งภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อหอยเกินขนาดพกติดตัว — และสารสื่อสัญญาณที่ก่อปฏิกิริยาเกินนั้นคือเอมีนโบรานอีกตัว แบกสองหน้าที่ที่ไม่เกี่ยวกับไว้ จะได้พบกันในบทว่าด้วยฤดูภูมิแพ้

Commit Ledger

Commit Ledger

| Function | First commit | Grade | What would move the date |
|---|---|---|---| Noradrenaline synthesis capability (DBH/TBH – one gene lineage, two substrates) | Family root at the Cnidaria–Bilateria ancestor; surviving genes effectively bilaterian – ≥ 600 Mya (molecular clock 642–761 Mya; fossil-calibrated ~558–575 Mya), phylogenetic reconciliation | B | A second, independent β -hydroxylase duplication, or an unambiguous cnidarian DBH/TBH gene, breaking the one-gene-two-jobs result | | Adrenaline synthesis capability (PNMT) | ~450 Mya, ancestor of crown Gnathostomata – molecular clock, with a fossil floor of ~439 Mya (early Silurian complete jawed fishes) | C | A PNMT ortholog, or a convergent adrenaline-synthesising route, in lamprey or hagfish genome data | | Adrenergic receptor families ($\alpha 1$, $\alpha 2$ solid; β chordates plus one xenacoelomorph) | ≥ 600 Mya, bilaterian last common ancestor for $\alpha 1/\alpha 2$ – comparative genomics; β 's node unresolved, chordate-specific or basal | B | For β , settling whether xenacoelomorphs sit outside all other Bilateria; for $\alpha 1/\alpha 2$, α -type receptors recovered in a cnidarian | | Octopamine (α , β) and tyramine (type-1, type-2) receptor families | ≥ 600 Mya, bilaterian last common ancestor – same reconstruction, same node as the adrenergic families | B | A confirmed octopamine receptor in a deuterostome outside *Saccoglossus kowalevskii* | | Sympathetic nervous system (trunk chain ganglia) | ~560 Mya, base of Vertebrata – neural-crest lineage labelling and comparative expression in sea lamprey; revised up from "jawed vertebrates only" | B | Confirmed homologous sympathoblasts in hagfish, currently untested | | Chromaffin tissue (proto-adrenal medulla), noradrenaline-only | Present in larval lamprey, so ≥ 560 Mya on the cyclostome-split calibration – comparative histology | B | A positive PNMT-activity assay in lamprey chromaffin tissue | | Trace amine-associated receptors (incl. TAAR1) | ~560 Mya, base of Vertebrata – earliest member in lamprey; 493 genes across 26 genomes, absent from every non-vertebrate genome sampled | C | Denser cyclostome-stem genomic sampling, currently thin | | Locus coeruleus as a discrete noradrenergic nucleus | ≥ 560 Mya inferred from its presence across surveyed vertebrates on the cyclostome-split calibration – pooled cross-species electrophysiology, preprint; no phylogenetic dating attempted | C | Peer-reviewed publication of the pooled dataset; a cyclostome recording would test the inference directly |

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ | |---|---|---|---| | ความสามารถในการสังเคราะห์นอร์อะดรีนาลีน (DBH/TBH — สายพันธุ์กรรมยีนเดียว สองสารตั้งต้น) | รากของตระกูลอยู่ที่บรรพบุรุษ Cnidaria–Bilateria; ยีนที่ยังหลงเหลืออยู่โดยพดตินัยเป็นของ bilaterian — ≥ 600 ล้านปี (นาฬิกาโมเลกุล 642–761 ล้านปี; เทียบมาตรฐานด้วยฟอสซิล ~558–575 ล้านปี) จากการประสานแผนภูมิวิวัฒนาการ | B | การเพิ่มจำนวนซ้ำของเบตาไฮดรอกซิเลสอีกครั้งอย่างเป็นอิสระ หรือยีน DBH/TBH ของโนดาเรียนที่ชัดเจนไม่มีข้อกังขา ซึ่งจะทำลายผลลัพธ์แบบยีนเดียวสองหน้าที่นี่ | | ความสามารถในการสังเคราะห์อะดรีนาลีน (PNMT) | ~450 ล้านปี บรรพบุรุษของ crown Gnathostomata — นาฬิกาโมเลกุล พร้อมพื้นฐานฟอสซิลที่ ~439 ล้านปี (ปลาหมึกากรไรสมบุรณ์จากยุคไซลูเรียนตอนต้น) | C | ออร์โธล็อกของ PNMT หรือเส้นทางสังเคราะห์อะดรีนาลีนแบบคอนเวอร์เจนซ์ ในข้อมูลจีโนมของปลาแลมเพรย์หรือปลาแฮกพิช | | ตระกูลตัวรับอะดรีเนอร์จิก ($\alpha 1$, $\alpha 2$ มั่นคง; β พบในคอร์เดตบวกชีนาซีโลมอร์ฟหนึ่งชนิด) | ≥ 600 ล้านปี บรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของ bilaterian สำหรับ $\alpha 1/\alpha 2$ — จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบ; จุดกำเนิดของ β ยังไม่ยุติ อาจเฉพาะคอร์เดตหรืออาจเป็นฐานราก | B | สำหรับ β คือการยุติว่าชีนาซีโลมอร์ฟอยู่นอก Bilateria อื่นทั้งหมดหรือไม่; สำหรับ $\alpha 1/\alpha 2$ คือการพบตัวรับชนิด α ในโนดาเรียน | | ตระกูลตัวรับออกโทพามีน (α , β) และไทรามีน (ชนิดที่ 1, ชนิดที่ 2) | ≥ 600 ล้านปี บรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของ bilaterian — การสร้างใหม่ชุดเดียวกัน จุดกำเนิดเดียวกับตระกูลอะดรีเนอร์จิก | B | ตัวรับออกโทพามีนที่ยืนยันได้ในตัวเทอโรสโตนนอกเหนือจาก *Saccoglossus kowalevskii* | | ระบบประสาทซิมพาเทติก (ปมประสาทสายลำตัว) | ~560 ล้านปี ฐานรากของ Vertebrata — การติดฉลากสายเซลล์สันประสาทและการแสดงออกเชิงเปรียบเทียบในปลาแลมเพรย์ทะเล; ปรับขึ้นจากเดิมที่ว่า "เฉพาะสัตว์มีกระดูกสันหลังมีชากรไร" | B | ซิมพาโรบลาสต์ที่เป็นโฮโมล็อกยืนยันได้ในปลาแฮกพิช ซึ่งยังไม่เคยมีการทดสอบ | | เนื้อเยื่อโครมาฟฟิน (ต่อมหมวกไตชั้นในต้นแบบ) เฉพาะนอร์อะดรีนาลีน | พบในปลาแลมเพรย์วัยอ่อน จึง ≥ 560 ล้านปี ตามการเทียบมาตรฐานจุดแยกไซโคลสโตม — มิถุนวิทยาเชิงเปรียบเทียบ | B | การตรวจวัดกิจกรรมของ PNMT ที่ให้ผลบวกในเนื้อเยื่อโครมาฟฟินของปลาแลมเพรย์ | | ตัวรับที่สัมพันธ์กับเอมีนร่งรอย (รวม TAAR1) | ~560 ล้านปี ฐานรากของ Vertebrata — สมาชิกเก่าแก่ที่สุดพบในปลาแลมเพรย์; 493 ยีนใน 26 จีโนม ไม่พบในจีโนมของสัตว์ที่ไม่มีกระดูกสันหลังที่สุ่มตรวจสอบเลยแม้แต่ตัวเดียว | C | การสุ่มตัวอย่างจีโนมของสายไซโคลสโตมที่หนาแน่นกว่านี้ ซึ่งปัจจุบันยังเบาบางอยู่ | |

Locus coeruleus ในฐานะนิวเคลียสนอร์อะดรีเนอริกที่แยกเป็นเอกเทศ | ≥ 560 ล้านปี
อนุมานจากการปรากฏอยู่ทั่วสัตว์มีกระดูกสันหลังที่สำรวจ ตามการเทียบมาตรจุดแยกไฮ
โคลสโตม — สรีรวิทยาไฟฟ้าข้ามสปีชีส์แบบรวมข้อมูล ฟรีปรีนซ์; ยังไม่มีความพยายาม
กำหนดอายุเชิงพงศาวลี | C | การตีพิมพ์ชุดข้อมูลรวมที่ผ่านการทบทวนโดยผู้ทรง
คุณวุฒิ; การบันทึกในไฮโคลสโตมจะทดสอบข้อสันนิษฐานนี้ได้โดยตรง |

Overtaken if: a PNMT ortholog, or a convergent adrenaline-synthesising route, is confirmed in a lamprey or hagfish — erasing the roughly hundred-million-year gap this chapter draws between the noradrenaline commit and the adrenaline one.

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: พบออร์โธล็อกของ PNMT หรือเส้นทางสังเคราะห์อะดรีนาลีนแบบคอนเวอร์เจนซ์ ยืนยันในปลาแลมเพรย์หรือปลาแฮกฟิช — ซึ่งจะลบช่องว่างราวร้อยล้านปีที่บันทึกไว้ระหว่าง commit ของนอร์อะดรีนาลีนกับ commit ของอะดรีนาลีน

Sources

Sources

- **1963** · Blackwell, "Hypertensive Crisis Due to Monoamine-Oxidase Inhibitors" — [The Lancet 282:849–851](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(63)92743-0) - **1975** · Paiement & McMillan, "The extracardiac chromaffin cells of larval lampreys" — [General and Comparative Endocrinology 27:495–508](https://doi.org/10.1016/0016-6480(75)90070-2) - **1976** · Jensen, "Enzyme Recruitment in Evolution of New Function" — [Annual Review of Microbiology 30:409–425](https://doi.org/10.1146/annurev.mi.30.100176.002205) - **2005** · Lindemann & Hoener, "A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family" — [Trends in Pharmacological Sciences 26:274–281](https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.03.007) - **2005** · Stevenson, Dyakonova, Rillich & Schildberger, "Octopamine and Experience-Dependent Modulation of Aggression in Crickets" — [The Journal of Neuroscience 25:1431–1441](https://doi.org/10.1523/jneurosci.4258-04.2005) - **2006** · Lehman, Schulz, Barron, Wraight, Hardison, Whitney, Takeuchi, Paul & Robinson, "Division of labor in the honey bee (*Apis mellifera*): the role of tyramine β -hydroxylase" — [Journal of Experimental Biology 209:2774–2784](https://doi.org/10.1242/jeb.02296) - **2016** · Eyun, Moriyama, Hoffmann & Moriyama, "Molecular Evolution and Functional Divergence of Trace Amine-Associated Receptors" — [PLOS ONE 11:e0151023](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151023) - **2017** · Bauknecht & Jékely, "Ancient coexistence of norepinephrine, tyramine, and octopamine signaling in bilaterians" — [BMC Biology 15](https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-016-0341-7) - **2022** · Zhu, Li, Lu, Chen, Wang, Gai, Zhao, Wei, Yu, Ahlberg & Zhu, "The oldest complete jawed vertebrates from the early Silurian of China" — [Nature 609:954–958](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05136-8) - **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications 14:3284](https://www.nature.com/articles/s41467-023-39030-2) - **2024** · Edens, Stundl, Urrutia & Bronner, "Neural crest origin of sympathetic neurons at the dawn of vertebrates" — [Nature 629:121–126](https://www.nature.com/articles/s41586-024-07297-0) - **2024** · Kelberman, Rodberg, Munn et al., "Diverse ancestral brainstem noradrenergic neuron activity across species and biological factors" — [bioRxiv preprint, not yet peer-reviewed](https://doi.org/10.1101/2024.10.14.618224)

- **1963** · Blackwell, "Hypertensive Crisis Due to Monoamine-Oxidase Inhibitors" — [The Lancet 282:849–851](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(63)92743-0) - **1975** · Paiement & McMillan, "The extracardiac chromaffin cells of larval lampreys" — [General and Comparative Endocrinology 27:495–508](https://doi.org/10.1016/0016-6480(75)90070-2) - **1976** · Jensen, "Enzyme Recruitment in Evolution of New Function" — [Annual Review of Microbiology 30:409–425](https://doi.org/10.1146/annurev.mi.30.100176.002205) - **2005** · Lindemann & Hoener, "A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family" — [Trends in Pharmacological Sciences 26:274–281](https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.03.007) - **2005** · Stevenson, Dyakonova, Rillich & Schildberger, "Octopamine and Experience-Dependent Modulation of Aggression in Crickets" — [The Journal of Neuroscience 25:1431–1441](https://doi.org/10.1523/jneurosci.4258-04.2005) - **2006** · Lehman, Schulz, Barron, Wraight, Hardison, Whitney, Takeuchi, Paul & Robinson, "Division of labor in the honey bee (*Apis mellifera*): the role of tyramine β -hydroxylase" — [Journal of Experimental Biology 209:2774–2784](https://doi.org/10.1242/jeb.02296) - **2016** · Eyun, Moriyama, Hoffmann & Moriyama, "Molecular Evolution and Functional Divergence of Trace Amine–Associated Receptors" — [PLOS ONE 11:e0151023](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151023) - **2017** · Bauknecht & Jékely, "Ancient coexistence of norepinephrine, tyramine, and octopamine signaling in bilaterians" — [BMC Biology 15](https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-016-0341-7) - **2022** · Zhu, Li, Lu, Chen, Wang, Gai, Zhao, Wei, Yu, Ahlberg & Zhu, "The oldest complete jawed vertebrates from the early Silurian of China" — [Nature 609:954–958](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05136-8) - **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications 14:3284](https://www.nature.com/articles/s41467-023-39030-2) - **2024** · Edens, Stundl, Urrutia & Bronner, "Neural crest origin of sympathetic neurons at the dawn of vertebrates" — [Nature 629:121–

126](<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07297-0>) - **2024** .
Kelberman, Rodberg, Munn et al., "Diverse ancestral brainstem noradrenergic neuron activity across species and biological factors" — [bioRxiv preprint, not yet peer-reviewed](<https://doi.org/10.1101/2024.10.14.618224>)

Histamine: The Double Agent

ฮิสตามีน: สายลับสองหน้า

The bite is already swallowed when the body starts arguing with it. A shellfish protein finds IgE antibodies docked on mast cells — granule-stuffed immune cells stationed in skin, gut lining and airway wall. Two antibodies bind the same protein, their receptors are dragged together, and within five to thirty minutes the granules empty: histamine, already made and stored, with tryptase and carboxypeptidase A behind it. Histamine at H1 receptors opens the seams between the cells lining blood vessels. Plasma leaves the circulation, pressure falls, airway muscle tightens, the gut cramps. One molecule does most of the visible damage.

ร่างกายเริ่มโต้แย้งเมื่อค่านั้นถูกกลืนลงไปแล้ว โปรตีนจากอาหารทะเลไปเจอแอนติบอดี IgE ที่เกาะอยู่บนแมสต์เซลล์ (mast cell) เซลล์ภูมิคุ้มกันที่อัดแน่นด้วยแกรนูล
ประจำการอยู่ในผิวหนัง เยื่อบุลำไส้ และผนังทางเดินหายใจ แอนติบอดีสองตัวจับโปรตีน
ตัวเดียวกัน ตัวรับของทั้งคู่ถูกดึงมาชิดกัน และภายในห้าถึงสามสิบนาทีที่แกรนูลก็เทของ
ออกหมด ฮิสตามีนที่สร้างและเก็บไว้ล่วงหน้าออกมาก่อน ตามด้วยทริปเทส (tryptase)
และคาร์บอกซีเปปติเดสเอ (carboxypeptidase A) ฮิสตามีนที่ตัวรับ H1 เป็ดร่อยต่อ
ระหว่างเซลล์บุผนังหลอดเลือด พลาสมาไหลออกจากระบบไหลเวียนโลหิต ความดันตก
กล้ามเนื้อทางเดินหายใจหดเกร็ง ลำไส้บีบตัว โมเลกุลตัวเดียวก่อความเสียหายที่มองเห็น
ได้เกือบทั้งหมด

The pen that stops it never touches histamine. Epinephrine — adrenaline, the previous chapter's molecule — works three fronts at once: alpha-1 constriction to reverse the collapse in pressure, beta-1 to raise heart rate and force, beta-2 to open the airway and tell the mast cell to stop releasing. The rescue drug for a histamine emergency is the last chapter's alarm molecule, and the two meet inside one quarter of an hour, pulling opposite ways.

ปากกาที่หยุดมันไม่แตะฮิสตามีนเลย อะดรีนาลีน (epinephrine) โมเลกุลจากบทที่แล้ว ทำงานสามแนวรบพร้อมกัน หดหลอดเลือดผ่านตัวรับ alpha-1 เพื่อพลิกความดันที่กำลังทรุด กระตุ้นตัวรับ beta-1 เพื่อเร่งอัตราและแรงบีบของหัวใจ และเปิดตัวรับ beta-2 เพื่อขยายทางเดินหายใจพร้อมสั่งให้แมสต์เซลล์หยุดปล่อยของ ยาช่วยชีวิตในภาวะฉุกเฉินจากฮิสตามีนคือโมเลกุลสัญญาณเตือนจากบทที่แล้ว ทั้งสองมาพบกันภายในหนึ่งในสี่ ชั่วโมง และดิงกันคนละทาง

Histamine holds a second job with no connection to immunity. Its only neuronal source in the brain is the tuberomammillary nucleus of the posterior hypothalamus. Those neurons fire around five times a second shortly after waking, fall silent through non-REM and REM sleep, and project widely enough to lift arousal, cognition and movement network-wide; most co-release GABA, so the signal carries its own brake. Takeo Yoshikawa and colleagues set the circuit out in 2021. One molecule, two unrelated employers.

ฮิสตามีนมีงานที่สองที่ไม่เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันเลย แหล่งกำเนิดจากเซลล์ประสาทแหล่งเดียวของมันในสมองคือทิวเบอร์โอมัมมิลลารีนิวเคลียส (tuberomammillary nucleus) ของไฮโปทาลามัสส่วนหลัง เซลล์ประสาทกลุ่มนี้ยังสัญญาณราวห้าครั้งต่อวินาทีไม่นานหลังตื่น เฝียบตลอดช่วงหลับที่ไม่ใช่ REM และช่วงหลับ REM และแผ่เส้นใยกว้างพอจะยกความตื่นตัว การรู้คิด และการเคลื่อนไหวทั่วทั้งเครือข่าย ส่วนใหญ่หลัง GABA ร่วมด้วย สัญญาณจึงפקเบรกของตัวเองมา Takeo Yoshikawa และคณะวางผังวงจรนี้ไว้ในปี 2021 โมเลกุลตัวเดียว นายจ้างสองรายที่ไม่เกี่ยวข้องกัน

Which is why an afternoon goes soft after an allergy tablet. First-generation antihistamines — diphenhydramine, chlorpheniramine, the original mepyramine — are small, fat-soluble, and not substrates for P-glycoprotein, the pump guarding the blood-brain barrier. They cross freely and occupy over seventy percent of the brain's H1 receptors, measured by positron-emission tomography with radiolabelled doxepin. Loratadine, fexofenadine and cetirizine are larger, more charged, largely kept out. Non-drowsy is pharmacokinetics, not mechanism.

บ่ายวันหนึ่งพราไปหลังยาแก้แพ้เม็ดเดียวก็เพราะเหตุนี้ ยาต้านฮิสตามีนรุ่นแรก ไดเฟนไฮดรามีน (diphenhydramine) คลอร์เฟนิรามีน (chlorpheniramine) และเมไพรามีน (mepyramine) ตัวดั้งเดิม โมเลกุลเล็ก ละลายในไขมันดี และไม่ใช้สารตั้งต้นของ P-glycoprotein ปั้นที่เฝ้าด่านกั้นเลือด-สมอง มันจึงผ่านเข้าไปได้อิสระและครองตัวรับ H1 ในสมองไว้กว่าเจ็ดสิบเปอร์เซ็นต์ วัดด้วยเทคนิค PET (positron-emission tomography) ร่วมกับดอกซีพิน (doxepin) ที่ติดฉลากรังสี ลอราทาดีน (loratadine) เฟกโซเฟนาดีน (fexofenadine) และเซทิริซีน (cetirizine) โมเลกุลใหญ่กว่า ประจุมากกว่า จึงถูกกั้นไว้นอกด้านเป็นส่วนใหญ่ ไม่่งว่งเป็นเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ ไม่ใช่กลไกการออกฤทธิ์

The human arc runs through two Nobel Prizes. In 1910 Henry Dale and Patrick Laidlaw published thirty-six pages in the Journal of Physiology on β -iminazolyethylamine: it stimulated smooth muscle, dropped blood pressure, and produced a picture they noted resembled anaphylactic shock — before anyone had established that a body makes it. Daniel Bovet, in Ernest Fourneau's laboratory at the Pasteur Institute, built the compounds that blocked it and took the 1957 prize alone, for "synthetic compounds that inhibit the action of certain body substances."

เส้นทางของมนุษย์กับโมเลกุลนี้ผ่านรางวัลโนเบลสองครั้ง ในปี 1910 Henry Dale และ Patrick Laidlaw ตีพิมพ์บทความสามสิบหกหน้าใน Journal of Physiology ว่าด้วย β -iminazolyethylamine สารนี้กระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบ ทำให้ความดันโลหิตตก และก่อภาพที่ทั้งคู่นึกว่าคล้ายภาวะช็อกจากการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylactic shock) ตอนนั้นยังไม่มีใครพิสูจน์ได้ว่าร่างกายสร้างสารนี้เอง Daniel Bovet ในห้องปฏิบัติการของ Ernest Fourneau ที่สถาบันปาสเตอร์ (Pasteur Institute) สร้างสารประกอบที่ปิดกั้นฤทธิ์ของมัน และรับรางวัลโนเบลปี 1957 แต่เพียงผู้เดียว จากผลงาน "สารประกอบสังเคราะห์ที่ยับยั้งฤทธิ์ของสารบางชนิดในร่างกาย"

James Black's insight was a negative result: every antihistamine then in use left gastric acid secretion untouched, so a second receptor had to exist. Black, with Duncan, Durant, Ganellin and Parsons, defined it in Nature in April 1972 with a purpose-built blocker, burimamide; cimetidine followed, a stomach drug not an allergy drug, and Black shared the 1988 prize. The classes are still confused, so: H1 blockers treat allergy, H2 blockers treat acid, and the drowsy split cuts across neither.

ข้อสังเกตของ James Black มาจากผลลบ ยาต้านฮิสตามีนทุกตัวที่ใช้กันตอนนั้นไม่แตะการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเลย ตัวรับตัวที่สองจึงต้องมีอยู่จริง Black ร่วมกับ Duncan, Durant, Ganellin และ Parsons นิยามตัวรับนี้ใน Nature เดือนเมษายน 1972 ด้วยตัวปิดกั้นที่สร้างขึ้นเฉพาะคือบูริมาไมด์ (burimamide) ไซเมทีดีน (cimetidine) ตามมาเป็นยาโรคกระเพาะ ไม่ใช่ยาแก้แพ้ และ Black รับรางวัลโนเบลปี 1988 ร่วมกับผู้อื่น สองกลุ่มนี้ยังถูกสับสนกันอยู่ จึงขอย้ำ ตัวปิดกั้น H1 รักษาอาการแพ้ ตัวปิดกั้น H2 รักษากรดเกิน ส่วนเส้นแบ่งเรื่องง่วงไม่ตรงกับทั้งสองกลุ่ม

Then there are the flies that see with it. In adult *Drosophila* the photoreceptors R1–R6 and R8 release histamine, and essentially only histamine, into the lamina beneath the compound eye — P. Vijay Sarthy's 1991 case, with immunostaining replicated in the blowfly *Calliphora erythrocephala* and the housefly *Musca domestica*. Vision here runs on recycling: glia take it up, conjugate it to beta-alanine as carbinine, and the transporter CarT hauls it back; delete CarT and vision fails. Fly neurogenetics holds the receiving end is an ionotropic histamine-gated chloride channel, HisCl1 or *ort*, unrelated to H1–H4 — a reading not re-verified here, carried as probable.

แมลงวันมองเห็นด้วยฮิสตามีน ในแมลงวัน *Drosophila* ตัวเต็มวัย ตัวรับแสง R1–R6 และ R8 หลั่งฮิสตามีน และแทบจะมีแต่ฮิสตามีนเท่านั้น เข้าสู่ชั้นลามินา (lamina) ใต้ตา ประกอบ เป็นข้อสรุปของ P. Vijay Sarthy ในปี 1991 การย้อมภูมิคุ้มกันวิทยาให้ผลซ้ำได้ในแมลงวันหัวเขียว *Calliphora erythrocephala* และแมลงวันบ้าน *Musca domestica* การมองเห็นตรงนี้ทำงานด้วยการรีไซเคิล เกลี้ยเก็บฮิสตามีนกลับเข้าไป จับคู่กับเบตา-อะลานีน (beta-alanine) เป็นคาร์บีนิน (carbinine) แล้วตัวขนส่ง CarT ลากมันกลับมา ตัด ยีน CarT ทั้ง การมองเห็นล้มเหลว พันธุศาสตร์ประสาทของแมลงวันถือว่าปลายทางรับ สัญญาณเป็นช่องคลอไรด์ชนิดไอโอโนโทรปิกที่เปิดด้วยฮิสตามีน คือ HisCl1 หรือ *ort* ไม่เกี่ยวข้องกับ H1–H4 เลย ข้อสรุปนี้ไม่ได้ตรวจทานซ้ำในที่นี้ ถือเป็นข้อสันนิษฐานที่น่าจะเป็นไปได้

The molecule also arrives at dinner. Dark-muscle fish — tuna, mackerel, mahi-mahi, amberjack — carry high free histidine in the flesh. Chill them too slowly and gram-negative bacteria already in gut and gills decarboxylate it into histamine; above about 26°C toxic levels build within roughly twelve hours, and the histamine survives cooking, freezing and canning. Flushing, headache, palpitations and cramps follow within the hour. John Morrow and colleagues named histamine the causative toxin of scombroid poisoning in 1991 — and that enzyme belongs to the patchy, laterally-shared bacterial toolkit Vol. I already traced.

โมเลกุลนี้มาถึงโต๊ะอาหารด้วย ปลาเนื้อคล้ำ ทูน่า ปลาทู ปลาหมาน้ำ (mahi-mahi) ปลาสีกุน (amberjack) มีฮิสติดีนอิสระในเนื้อสูง แช่เย็นช้าเกินไป แบคทีเรียแกรมลบที่อยู่แล้วในลำไส้และเหงือกจะดึงหมู่คาร์บอกซิลออกจากฮิสติดีนจนเป็นฮิสตามีน เนื้ออุณหภูมิลดลง 26°C ระดับพิษสะสมขึ้นภายในราวสิบสองชั่วโมง และฮิสตามีนทนทั้งปรุงสุก แช่แข็ง และบรรจุกระป๋อง หน้าแดง ปวดหัว ใจสั่น และปวดเกร็งตามมาภายในหนึ่งชั่วโมง John Morrow และคณะระบุว่าฮิสตามีนคือสารพิษตัวการของโรคพิษปลาสกอมบรอยด์ (scombroid poisoning) ในปี 1991 และเอนไซม์ตัวนั้นอยู่ในชุดเครื่องมือของแบคทีเรียที่กระจายและถ่ายทอดกันตามแนวราบ ชุดเดียวกับที่ Vol. I ตามรอยไว้แล้ว

Scombroid should be kept clear of what it gets confused with. Diamine oxidase does degrade dietary histamine, and that biology is real; but histamine intolerance as practised has no validated biomarker, diagnosis resting on elimination and reintroduction, with enzyme-supplement trials few and small. Grade it C, contested. The poisoning is measured; the intolerance is inferred.

โรคสกอมบรอยด์ต้องแยกให้ชัดจากสิ่งที่มันมักถูกจับปนกัน เอนไซม์ไดเอมีนออกซิเดส (diamine oxidase) ย่อยฮิสตามีนจากอาหารได้จริง ชีววิทยาส่วนนี้เป็นของจริง แต่ภาวะไม่ทนฮิสตามีน (histamine intolerance) อย่างที่ปฏิบัติกันอยู่ไม่มีตัวชี้วัดทางชีวภาพที่ผ่านการรับรอง วินิจฉัยด้วยการงดอาหารแล้วนำกลับมากินใหม่ ส่วนการทดลองเสริมเอนไซม์มีน้อยและขนาดเล็ก ให้เกรด C ยังเป็นข้อถกเถียง โรคพิษวัดได้ ภาวะไม่ทนเป็นการอนุมาน

The Control Group

กลุ่มควบคุม

This book tests three explanations for why a signalling molecule is still here: a frozen ancient commit inherited vertically from one origin; repeated reinvention, the same solution found independently more than once; and lateral spread, genes moving sideways between unrelated lineages. Histamine fails the first and demonstrates the other two. That is not a gap in the chapter. It is the chapter's job.

หนังสือเล่มนี้ทดสอบคำอธิบายสามแบบว่าทำไมโมเลกุลส่งสัญญาณตัวหนึ่งจึงยังอยู่มาถึงทุกวันนี้ ข้อแรก commit โบราณที่ถูกแช่แข็งไว้และสืบทอดในแนวดิ่งจากจุดกำเนิดเดียว ข้อสอง การคิดค้นซ้ำ (reinvention) คำตอบเดียวกันที่ถูกค้นพบเองอย่างอิสระมากกว่าหนึ่งครั้ง ข้อสาม การแพร่ตามแนวราบ ยีนเคลื่อนย้ายข้ามสายพันธุ์ที่ไม่เกี่ยวข้องกัน ฮิสตามีนสอบตกข้อแรก และสาธิตอีกสองข้อที่เหลือ นั่นไม่ใช่ช่องโหว่ของบทนี้ มันคือหน้าที่ของบทนี้

Start with synthesis. Histidine decarboxylase is not one enzyme quietly inherited: two structurally unrelated families reached the same trick separately, and in bacteria it carries an active transfer signature, as Daniel Wüthrich and colleagues showed for the *Lactobacillus parabuchneri* cluster in 2017. Plants accumulate histamine under stress but have no pathway of their own — the candidate plant enzyme proved a serine decarboxylase. Beneath all of it, the pathway building histidine was complete before LUCA.

เริ่มที่การสังเคราะห์ ฮิสติดีนดีคาร์บอกซิเลส (histidine decarboxylase) ไม่ใช่เอนไซม์ตัวเดียวที่สืบทอดกันมาเงียบ ๆ เอนไซม์สองตระกูลที่โครงสร้างไม่เกี่ยวข้องกันเลยไปถึงกลเม็ดเดียวกันแยกกัน และในแบคทีเรียมันพกลายเซ็นของการถ่ายทอดยีนที่ยังทำงานอยู่ ดังที่ Daniel Wüthrich และคณะแสดงไว้ในกลุ่ม *Lactobacillus parabuchneri* เมื่อปี 2017 พืชสะสมฮิสตามีนเมื่อเผชิญความเครียด แต่ไม่มีวิถีสร้างเป็นของตัวเอง เอนไซม์ตัวเก่งของพืชกลายเป็นซีรีนดีคาร์บอกซิเลส (serine decarboxylase) ลึกลงไปกว่านั้น วิถีสร้างฮิสติดีนสร้างเสร็จสมบูรณ์ก่อนยุค LUCA แล้ว

The receptors complicate this from the opposite direction. Isha Ravhe, Arunkumar Krishnan and Narayanan Manoj reconstructed the family in 2020 with full-genome phylogenetics plus gene-structure and synteny checks. H2 is the deepest branch, sharing a progenitor with the alpha-adrenoreceptor in a prebilaterian ancestor — older than the protostome-deuterostome split this book leans on as its invertebrate floor. H1 shares one with the muscarinic acetylcholine receptor in a bilaterian ancestor. H3A, H3B and H4 descend from a single H3-like progenitor through the whole-genome duplications at the vertebrate root — the bonding peptides' mechanism next chapter, not their date. Then the twist: the ability to *bind* histamine was acquired convergently across H1, H2 and H3/H4. The scaffolds are ancient. The job is new, three times over.

ตัวรับสร้างความซับซ้อนจากอีกทิศหนึ่ง Isha Ravhe, Arunkumar Krishnan และ Narayanan Manoj สร้างแผนภูมิตระกูลนี้ขึ้นใหม่ในปี 2020 ด้วยวิวัฒนาการเชิงพันธุกรรมทั้งจีโนม บวกกับตรวจโครงสร้างยีนและไซนเทนี (synteny) H2 คือกิ่งที่ลึกที่สุด มีบรรพบุรุษร่วมกับตัวรับอัลฟา-อะดรีโน (alpha-adrenoreceptor) ในบรรพบุรุษยุคก่อนไบลาทีเรียน (prebilaterian) เก่ากว่าจุดแยกโปรโตสโตม-ดิวเทอโรสโตมที่หนังสือเล่มนี้ใช้เป็นพื้นล่างสุดฝั่งสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง H1 มีบรรพบุรุษร่วมกับตัวรับอะซิติลโคลีนชนิดมัสคารินิก (muscarinic acetylcholine receptor) ในบรรพบุรุษยุคไบลาทีเรียน (bilaterian) H3A, H3B และ H4 สืบมาจากบรรพบุรุษตัวเดียวที่คล้าย H3 ผ่านการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุดที่รากของสัตว์มีกระดูกสันหลัง กลไกเดียวกับที่บดทลายไปว่าด้วยเปปไทด์แห่งความผูกพันจะอธิบาย แต่ไม่ใช่วันที่เดียวกัน แล้วจึงถึงจุดพลิก ความสามารถในการจับ ฮิสตามีนได้มาแบบเบนเข้าหากัน (convergent) แยกกันเกิดใน H1, H2 และ H3/H4 โครงร่างตัวรับเก่าแก่ หน้าทีนี้ใหม่ ใหม่สามครั้งแยกกัน

The same paper corrects a folk story. H4 is popularly the young immune specialist, and its discovery is genuinely recent — cloned in 2000 from genome-database mining. But the phylogeny finds it broadly present across vertebrates, not restricted to mammals. A later narrowing toward mast cells and eosinophils remains possible; the tree does not resolve it. Recent to us is not recent in the genome.

งานวิจัยชิ้นเดียวกันแก้เรื่องเล่าที่เล่าต่อกันมาด้วย H4 มักถูกมองเป็นตัวรับภูมิคุ้มกันรุ่นใหม่ และการค้นพบก็ใหม่จริง โคลนได้ในปี 2000 จากการขุดฐานข้อมูลจีโนม แต่แผนภูมิวิวัฒนาการพบมันอยู่ทั่วไปในสัตว์มีกระดูกสันหลัง ไม่ได้จำกัดแค่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม มันอาจค่อย ๆ จำกัดขอบเขตไปสู่แมสต์เซลล์และอีโอซิโนฟิลในภายหลังก็ได้ ต้นไม้วิวัฒนาการยังตัดสินเรื่องนี้ไม่ได้ ใหม่สำหรับเรา ไม่ได้ใหม่ในจีโนม

The immune side is older than the immune system now using it. Guang William Wong, Richard Stevens and colleagues placed mast-cell-type cells in the urochordates in 2014, before adaptive immunity existed, and Mauro Cavalcante's Rio de Janeiro group found heparin inside basophil-like circulating cells of the ascidian *Styela plicata*. The freshest evidence is Francesca Brunelli, Federico Dalle Palle and Francesca Cima's 2025 study of *Botrylloides leachii*: granular cells holding heparin and histamine in one granule, carrying mast-cell hydrolases vertebrate basophils lack, degranulating on bacterial spores, migrating into the gut epithelium under challenge. They also label with an anti-c-kit antibody – which the authors say plainly is cross-reactivity, not gene-level orthology, naming molecular confirmation as the next test. Tunicates appear in the Cambrian, roughly 518 to 500 million years ago; true vertebrate mast cells sit at the last common ancestor with hagfish, lamprey and sharks, roughly 450 to 500 million years ago.

ฝั่งภูมิคุ้มกันเก่ากว่าระบบภูมิคุ้มกันที่ใช้มันอยู่ตอนนี้ Guang William Wong, Richard Stevens และคณะ วางเซลล์แบบแมสต์เซลล์ไว้ในยูโรคอร์ดเตต (urochordate) เมื่อปี 2014 ก่อนภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวได้ (adaptive immunity) จะเกิดขึ้น และกลุ่มวิจัยของ Mauro Cavalcante ที่รีโอเดจาเนโรพบเฮพาริน (heparin) ในเซลล์หมุนเวียนคล้าย เบโซฟิลของแอสซิเดียน (ascidian) *Styela plicata* หลักฐานล่าสุดคืองานศึกษาปี 2025 ของ Francesca Brunelli, Federico Dalle Palle และ Francesca Cima ใน *Botrylloides leachii* เซลล์แกรนูลที่เก็บเฮพารินและฮิสตามีนไว้ในแกรนูลเดียวกัน พวกไฮโดรเลส (hydrolase) แบบแมสต์เซลล์ที่เบโซฟิลของสัตว์มีกระดูกสันหลังไม่มี ปล่อยแกรนูลเมื่อเจอสปอร์แบคทีเรีย และอพยพเข้าเยื่อบุลำไส้เมื่อถูกทำท่าย เซลล์เหล่านี้ยังติดฉลากกับแอนติบอดีต้าน c-kit ด้วย ผู้เขียนระบุตรง ๆ ว่ามันเป็นปฏิกิริยาข้าม (cross-reactivity) ไม่ใช่ความเป็นออร์โทล็อก (orthology) ระดับยีน และตั้งการยืนยันระดับโมเลกุลเป็นการทดสอบขั้นต่อไป ทุนิคเตต (tunicate) ปรากฏในยุคแคมเบรียน ราว 518 ถึง 500 ล้านปีก่อน แมสต์เซลล์ "แท้" ของสัตว์มีกระดูกสันหลังอยู่ที่บรรพบุรุษร่วมสุดท้ายกับปลาแฮคฟิช (hagfish) แลมเพรย์ (lamprey) และฉลาม ราว 450 ถึง 500 ล้านปีก่อน

Put it together. Histamine turns up in bacteria, in stressed plants, in a ciliate with no nervous system, in a fly's eye and in a human hypothalamus — and none of that is evidence of one deep inheritance. Presence is not descent. Histamine is what a not-frozen molecule looks like, and without it the frozen cast would be an impression rather than a measurement.

รวมภาพเข้าด้วยกัน ฮิสตามีนปรากฏในแบคทีเรีย ในพืชที่เผชิญความเครียด ในซิลิเอต (ciliate) ที่ไม่มีระบบประสาท ในตาแมลงวัน และในไฮโปทาลามัสของมนุษย์ และไม่มีข้อไหนเป็นหลักฐานของการสืบทอดสายเดียวที่ลึก การมีอยู่ไม่ใช่การสืบทอดสาย ฮิสตามีนคือหน้าตาของโมเลกุลที่ไม่ถูกแช่แข็ง ถ้าไม่มีมัน ทีมนักแสดงที่ถูกแช่แข็งก็เป็นแค่ความประทับใจ ไม่ใช่การวัด

The standing is uneven and should be read that way. The precursor pathway's antiquity is as solid as deep-time inference gets; the H1 and H2 scaffolds rest on one careful study nobody has replicated; the tunicate granules rest on antibodies and micrographs awaiting a gene sequence; and the circuit that ruins an afternoon has no phylogenetic date at all. What comes next is the opposite kind of molecule: not a broadcast alarm dumped into the blood by the thousand, but nine amino acids, addressed from one body to one other.

สถานะของหลักฐานไม่เท่ากัน และควรอ่านอย่างนั้น ความเก่าแก่ของวิธีการตั้งต้นมันคงเท่าที่การอนุมานเชิงเวลาจะให้ได้ โครงร่างของ H1 และ H2 พังงานวิจัยที่รอบคอบขึ้นเดียวที่ยังไม่มีใครทำซ้ำ แกรนูลของทูนิกเตฟิงแอนติบอดีและภาพถ่ายจุลทรรศน์ที่ยังรอลำดับยีนมายืนยัน ส่วนวงจรที่ทำให้ป่วยวันหนึ่งพรวดไปไม่มีวันที่เชิงวิวัฒนาการเลย สิ่งที่มาต่อไปคือโมเลกุลคนละแบบ ไม่ใช่สัญญาณเตือนภัยที่ถูกเทเข้ากระแสเลือดที่ละพัน ๆ หน่วย แต่เป็นกรดอะมิโนเก้าตัว ส่งจากร่างหนึ่งไปถึงอีกร่างหนึ่งโดยเจาะจง

Commit Ledger

Commit Ledger

| Function | First commit | Grade | What would move the date |
 |---|---|---|---| | Histidine biosynthesis (precursor) | Pre-LUCA, ~3.5–4 Gya
 – comparative genomics of the *his* genes | A | A redating of LUCA; a domain
 building histidine another way | | Histamine synthesis (histidine
 decarboxylase) | No single commit – two unrelated enzyme families; an
 active lateral-transfer signature in bacteria | C | A basal, non-transfer-
 signature HDC in an early-branching lineage | | Receptor scaffolds (H1, H2) |
 H2 prebilaterian, older than the protostome–deuterostome split (fossil-
 calibrated ~558–575 Mya; clock 642–761 Mya); H1 bilaterian –
 phylogenomics with synteny | B | Replication in amphioxus and
 lophotrochozoan genomes | | Receptor scaffolds (H3A, H3B, H4) | One H3-
 like progenitor split by whole-genome duplications at the vertebrate root;
 placed by synteny, no interval given | C | A calibrated date for those
 duplications; H4 absent in lamprey or hagfish | | Histamine-binding by a
 receptor | No single node – convergent in at least three lineages; structural
 and phylogenetic inference | C | A shared ancestral binding motif across H1,
 H2 and H3/H4 | | Immune granule kit (heparin, histamine, hydrolases) |
 Tunicate granular cells; Tunicata from ~518–500 Mya, Cambrian fossil
 calibration – immunohistochemistry and TEM | C | Gene-level c-kit or
 FcεRI orthology in tunicates – the source's own next test | | "True"
 vertebrate mast cell | ~450–500 Mya, at the last common ancestor with
 hagfish, lamprey and sharks – comparative histology | B | Mast-cell
 hydrolase genes found, or missing, in a jawless-vertebrate genome | | Wake-
 promoting neural role (TMN) | Undated – mechanism established in
 mammals only, no comparative phylogeny published | D | Any dated study of
 the arousal circuit outside mammals | | Insect photoreceptor transmitter
 role | Confirmed across Diptera; no divergence-time estimate published –
 D on date, B on function | D | A dated survey of histamine-gated chloride
 channels across insect orders |

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ | |---|---|---|---| | การสังเคราะห์ฮิสติดีน
 (สารตั้งต้น) | ก่อนยุค LUCA, ~3.5–4 Gya – จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบของยีน *his* | A |
 การกำหนดอายุ LUCA ใหม่ หรือโดเมนที่สร้างฮิสติดีนด้วยวิธีอื่น | | การสังเคราะห์ฮิส
 ตาามีน (histidine decarboxylase) | ไม่มี commit เดียว – เอนไซม์สองตระกูลที่ไม่
 เกี่ยวข้องกัน มีลายเซ็นการถ่ายทอดตามแนวราบที่ยังทำงานอยู่ในแบคทีเรีย | C | HDC

ในสายพันธุ์แตกแขนงต้น ๆ ที่ไม่มีลายเซ็นการถ่ายทอด || โครงร่างตัวรับ (H1, H2) | H2 อยู่ในยุคก่อนไบลาทีเรียน เก่าแก่กว่าจุดแยกโปรโตสโตม-ดิเวเทอโรสโตม (เทียบมาตร ด้วยฟอสซิล ~558–575 Mya; นาฬิกาโมเลกุล 642–761 Mya); H1 อยู่ในยุคไบลาทีเรียน — ฟิโลจีโนมิกส์ร่วมกับไซเนเทนี | B | การพบผลซ้ำในจีโนมของแอมฟิออกซัส (amphioxus) และโลโฟโทรโคซัว (lophotrochozoan) || โครงร่างตัวรับ (H3A, H3B, H4) | บรรพบุรุษตัวเดียวที่คล้าย H3 แยกออกจากกันด้วยการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุดที่ รากของสัตว์มีกระดูกสันหลัง กำหนดตำแหน่งด้วยไซเนเทนี ไม่มีการระบุช่วงเวลา | C | วันที่ที่เทียบมาตรแล้วสำหรับการเพิ่มจำนวนเหล่านั้น หรือ H4 ที่ขาดหายไปในการ แลมเพรย์หรือแฮคฟิช || การจับฮิสตามีนของตัวรับ | ไม่มีจุดกำเนิดเดียว — เกิดแบบเบน เข้าหากันอย่างน้อยสามสาย อนุมานจากโครงสร้างและวิวัฒนาการ | C | ลวดลายการจับ ที่สืบทอดร่วมกันจากบรรพบุรุษ ปรากฏทั้งใน H1, H2 และ H3/H4 || ชุดแกรนูล ภูมิคุ้มกัน (เฮพาริน ฮิสตามีน ไฮโดรเลส) | เซลล์แกรนูลของทุนิเคต; Tunicata จาก ~518–500 Mya เทียบมาตรด้วยฟอสซิลยุคแคมเบรียน — อิมมูโนฮิสโตเคมีและ TEM | C | ความเป็นออร์โทลอกระดับยีนของ c-kit หรือ FcεRI ในทุนิเคต — การทดสอบขั้นต่อไปที่แหล่งข้อมูลระบุไว้เอง || แมสท์เซลล์ "แท้" ของสัตว์มีกระดูกสันหลัง | ~450–500 Mya ที่บรรพบุรุษร่วมสุดท้ายกับแฮคฟิช แลมเพรย์ และฉลาม — นิยามวิทยาเชิง เปรียบเทียบ | B | ยีนไฮโดรเลสของแมสท์เซลล์ที่พบ หรือขาดหายไป ในจีโนมสัตว์มี กระดูกสันหลังไร้ขากรรไกร || บทบาททางประสาทกระตุ้นการตื่นตัว (TMN) | ไม่มีการ ระบุอายุ — กลไกยืนยันแล้วเฉพาะในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ยังไม่มีวิวัฒนาการเชิง เปรียบเทียบตีพิมพ์ | D | งานศึกษาที่ระบุอายุวงจรรวมตื่นตัวนั้นนอกสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม || บทบาทสารสื่อประสาทในตัวรับแสงของแมลง | ยืนยันแล้วทั่วทั้งอันดับ Diptera; ยัง ไม่มีการประเมินเวลาแยกสายพันธุ์ตีพิมพ์ — D ในแ่งวันที่ B ในแง่หน้าที่ | D | การสำรวจ ที่ระบุอายุของช่องคลอดที่เปิดตัวด้วยฮิสตามีนทั่วทั้งอันดับแมลง |

Overtured if: a shared ancestral histamine-binding motif is recovered across the H1, H2 and H3/H4 lineages, collapsing three convergent recruitments into one inherited origin and moving histamine into this book's frozen cast.

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: พบลดทอนการจับฮิสตามีนที่สืบทอดร่วมกันจากบรรพบุรุษทั่วทั้งสาย H1, H2 และ H3/H4 การค้นพบนั้นจะยุบการคัดสรรแบบเบนเข้าหากันสามครั้งให้เหลือจุดกำเนิดที่สืบทอดมาจุดเดียว และย้ายฮิสตามีนเข้าไปอยู่ในทีมนักแสดงที่ถูกแช่แข็งของหนังสือเล่มนี้

Sources

Sources

- **1910** · Dale & Laidlaw, "The physiological action of β -iminazolyethylamine" – [Journal of Physiology 41](<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1910.sp001406>)

- **1957** · Nobel Prize in Physiology or Medicine, Daniel Bovet – [The Nobel Prize](<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1957/summary/>); [biographical note](<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1957/bovet/biographical/>) - **1972** · Black et al., "Definition and antagonism of histamine H₂-receptors" – [Nature 236](<https://doi.org/10.1038/236385a0>)

- **1988** · Nobel Prize in Physiology or Medicine, Black, Elion & Hitchings – [The Nobel Prize](<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1988/summary/>) - **1991** · Morrow et al., "Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning" – [New England Journal of Medicine 324](<https://doi.org/10.1056/NEJM199103143241102>) - **1991** · Sarthy, "Histamine: a neurotransmitter candidate for *Drosophila* photoreceptors" – [Journal of Neurochemistry 57](<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb06378.x>) - **2000** · Oda et al., "Molecular cloning of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes" – [Journal of Biological Chemistry 275](<https://doi.org/10.1074/jbc.M006480200>) - **2007** · de Barros et al., "The hemolymph of the ascidian *Styela plicata* contains heparin inside basophil-like cells" – [Journal of Biological Chemistry 282](<https://doi.org/10.1074/jbc.M604056200>) - **2009** · Fondi et al., "The evolution of histidine biosynthesis in archaea: the *his* genes in LUCA" – [Journal of Molecular Evolution 69](<https://doi.org/10.1007/s00239-009-9286-6>) - **2014** · Wong et al., "Ancient origin of mast cells" – [Biochem. Biophys. Res. Commun. 451](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4145527/>) - **2015** · Crivellato, Travan & Ribatti, "The phylogenetic profile of mast cells" – [Methods in Molecular Biology 1220](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_2) - **2015** · Stenesen, Moehlman & Krämer, "The carcinine transporter CarT is required in *Drosophila* photoreceptor neurons to sustain histamine recycling" – [eLife 4](<https://doi.org/10.7554/eLife.10972>) - **2017** · Wüthrich et al., "The histidine decarboxylase gene cluster of *Lactobacillus parabuchneri* was gained by horizontal gene transfer" – [Frontiers in Microbiology 8](<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00218>) - **2020** · Comas-Basté et al., "Histamine intolerance: the current state of the art" – [Biomolecules 10](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7463562/>) - **2020** · Ravhe, Krishnan &

Manoj, "Evolutionary history of histamine receptors: early vertebrate origin and expansion of the H3-H4 subtypes" — [Molecular Phylogenetics and Evolution 154](<https://doi.org/10.1016/j.ympev.2020.106989>) - **2021** · Yoshikawa, Nakamura & Yanai, "Histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus as a control centre for wakefulness" — [British Journal of Pharmacology 178](<https://doi.org/10.1111/bph.15220>) - **2025** · Brunelli, Dalle Palle & Cima, "Possible evolutionary precursors of mast cells: the 'granular cell' immunocyte of *Botrylloides leachii*" — [Journal of Marine Science and Engineering 13](<https://www.mdpi.com/2077-1312/13/4/811>)

- **1910** · Dale & Laidlaw, "The physiological action of β -iminazolyethylamine" — [Journal of Physiology 41](<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1910.sp001406>) - **1957** · Nobel Prize in Physiology or Medicine, Daniel Bovet — [The Nobel Prize](<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1957/summary/>); [biographical note](<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1957/bovet/biographical/>) - **1972** · Black et al., "Definition and antagonism of histamine H2-receptors" — [Nature 236](<https://doi.org/10.1038/236385a0>) - **1988** · Nobel Prize in Physiology or Medicine, Black, Elion & Hitchings — [The Nobel Prize](<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1988/summary/>) - **1991** · Morrow et al., "Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning" — [New England Journal of Medicine 324](<https://doi.org/10.1056/NEJM199103143241102>) - **1991** · Sarthy, "Histamine: a neurotransmitter candidate for *Drosophila* photoreceptors" — [Journal of Neurochemistry 57](<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb06378.x>) - **2000** · Oda et al., "Molecular cloning of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes" — [Journal of Biological Chemistry 275](<https://doi.org/10.1074/jbc.M006480200>) - **2007** · de Barros et al., "The hemolymph of the ascidian *Styela plicata* contains heparin inside basophil-like cells" — [Journal of Biological Chemistry 282](<https://doi.org/10.1074/jbc.M604056200>) - **2009** · Fondi et al., "The evolution of histidine biosynthesis in archaea: the his genes in LUCA" — [Journal of Molecular Evolution 69]

(<https://doi.org/10.1007/s00239-009-9286-6>) - **2014** · Wong et al., "Ancient origin of mast cells" — [Biochem. Biophys. Res. Commun. 451](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4145527/>) - **2015** · Crivellato, Travan & Ribatti, "The phylogenetic profile of mast cells" — [Methods in Molecular Biology 1220](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_2) - **2015** · Stenesen, Moehlman & Krämer, "The carcinine transporter CarT is required in Drosophila photoreceptor neurons to sustain histamine recycling" — [eLife 4] (<https://doi.org/10.7554/eLife.10972>) - **2017** · Wüthrich et al., "The histidine decarboxylase gene cluster of Lactobacillus parabuchneri was gained by horizontal gene transfer" — [Frontiers in Microbiology 8](<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00218>) - **2020** · Comas-Basté et al., "Histamine intolerance: the current state of the art" — [Biomolecules 10](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7463562/>) - **2020** · Ravhe, Krishnan & Manoj, "Evolutionary history of histamine receptors: early vertebrate origin and expansion of the H3-H4 subtypes" — [Molecular Phylogenetics and Evolution 154](<https://doi.org/10.1016/j.ympev.2020.106989>) - **2021** · Yoshikawa, Nakamura & Yanai, "Histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus as a control centre for wakefulness" — [British Journal of Pharmacology 178] (<https://doi.org/10.1111/bph.15220>) - **2025** · Brunelli, Dalle Palle & Cima, "Possible evolutionary precursors of mast cells: the 'granular cell' immunocyte of Botrylloides leachii" — [Journal of Marine Science and Engineering 13] (<https://www.mdpi.com/2077-1312/13/4/811>)

Oxytocin and Vasopressin: The Bonding Fork

ออกซิโทซินกับวาโซเพรสซิน: ทางแยกของสายใย

A labor ward, late in a long night. A bag of clear fluid hangs beside the bed, and a pump counts it down a line taped to the back of a woman's hand. In it is a chain of nine amino acids called oxytocin, built in a factory rather than a brain and sold as Pitocin. It docks onto OXTR, the oxytocin receptor studding every smooth-muscle cell of the uterine wall, which answers by releasing calcium inside the cell — and calcium is what makes muscle shorten. Half a century on, they are among the most widely administered molecules a human ever meets.

ในถุ้งน้ำเกลือที่แขวนข้างเตียงในห้องคลอด ดึกดื่นของคืนที่ยาวนาน คือสายกรดอะมิโน แก้วตัวชื่อออกซิโทซิน สร้างในโรงงาน ไม่ใช่ในสมอง และวางขายในชื่อ Pitocin เครื่องปั๊มค่อย ๆ นั้บหยดมันลงตามสายที่แปะไว้หลังมือของหญิงคนหนึ่ง มันเข้าจับ OXTR ตัวรับออกซิโทซินที่ปักอยู่บนเซลล์กล้ามเนื้อเรียบทุกเซลล์ของผนังมดลูก เซลล์ตอบด้วยการปล่อยแคลเซียมออกมาภายใน — และแคลเซียมคือสิ่งที่ทำให้กล้ามเนื้อหดสั้น ครึ่งศตวรรษผ่านไป โมเลกุลคู่นี้เป็นหนึ่งในโมเลกุลที่มนุษย์ได้รับผ่านการให้ยาแพร่หลายที่สุด

The body runs the same circuit as a loop feeding on its own output. Pressure from the descending fetus against the cervix signals the hypothalamus, which releases oxytocin from the posterior pituitary, which contracts the uterus, which drives the fetus harder against the cervix. Physiologists call it the Ferguson reflex — one of the few positive-feedback loops in a body whose control circuits almost all exist to hold a variable steady. A second loop follows birth: suckling triggers oxytocin, which squeezes the myoepithelial cells around the milk glands, and milk lets down half a minute later. Both stop only when what started them is gone.

ร่างกายเดินวงจรเดียวกันเป็นวงวนที่กินผลผลิตของตัวเองเป็นเชื้อ ทารกเคลื่อนลงกดปากมดลูก ปากมดลูกส่งสัญญาณถึงไฮโปทาลามัส ไฮโปทาลามัสปล่อยออกซิโทซินจากต่อมใต้สมองส่วนหลัง มดลูกบีบตัว และทารกก็กดปากมดลูกแรงขึ้นอีก นักสรีรวิทยาเรียกมันว่ารีเฟล็กซ์เฟอร์กูสัน (Ferguson reflex) หนึ่งในวงวนป้อนกลับเชิงบวก (positive feedback) ไม่กึ่งในร่างกาย ที่วงจรควบคุมแทบทั้งหมดมีไว้เพื่อตรึงตัวแปรให้หนึ่ง วงวนที่สองมาหลังคลอด การดูดนมกระตุ้นออกซิโทซิน ออกซิโทซินบีบเซลล์ไมโอเอพิทีเลียล (myoepithelial cell) รอบต่อมน้ำนม และน้ำนมไหลลงมารี้งนาที่ให้หลัง ทั้งสองวงวนหยุดต่อเมื่อสิ่งที่จุดชนวนมันหายไป

The bag exists because of a specific chain of results. In 1906, in a paper mostly about ergot, Henry Dale reported that posterior-pituitary extract contracted a pregnant cat's uterus, and named the effect oxytocic, from the Greek for swift birth. The crude extract reached obstetric use within five years; in 1928 Kamm and colleagues at Parke, Davis split it into two active substances of unknown structure. Then in 1953 Vincent du Vigneaud, at Cornell, determined the nine-residue sequence, built the molecule from scratch, and showed it behaved exactly like the natural one. His 1955 Nobel Prize cites "the first synthesis of a polypeptide hormone." A hormone had been reduced to a sequence and a shape.

ถุงน้ำเกลือใบนี้มีอยู่ได้เพราะห่วงโซ่ผลการทดลองชุดหนึ่งที่เจาะจง ปี 1906 Henry Dale รายงานในบทความที่ว่าด้วยเออร์กอต (ergot) เป็นหลัก ว่าสารสกัดจากต่อมใต้สมอง ส่วนหลังทำให้มดลูกแมวท้องบีบตัว และตั้งชื่อฤทธิ์นั้นว่า oxytocic จากคำกรีกที่แปลว่า คลอดเร็ว สารสกัดหยาบเข้าสู่งานสุติศาสตร์ภายในห้าปี ปี 1928 Kamm และคณะที่ Parke, Davis แยกมันออกเป็นสารออกฤทธิ์สองชนิดที่ยังไม่รู้โครงสร้าง ปี 1953 Vincent du Vigneaud ที่มหาวิทยาลัยคอร์เนลล์ (Cornell) หล่าดับกรดอะมิโนทั้งเก้าตัวได้ สร้าง โมเลกุลชิ้นใหม่จากศูนย์ และแสดงว่ามันออกฤทธิ์เหมือนของธรรมชาติทุกประการ รางวัลโนเบลปี 1955 ของเขาระบุเหตุผลว่า "การสังเคราะห์ฮอร์โมนโพลิเปปไทด์เป็น ครั้งแรก" ฮอร์โมนตัวหนึ่งถูกลดรูปเหลือลำดับกับรูปทรง

Kamm's two substances are this chapter's molecules: oxytocin and vasopressin, nine residues each, differing at two positions. In the human genome they sit almost on top of each other — OXT and AVP, roughly eleven kilobases apart on chromosome 20, transcribed toward each other from opposite strands, tail-to-tail. It is an irresistible picture: the duplication still legible, two files side by side because one was copied from the other.

สารสองชนิดของ Kamm คือโมเลกุลของบทนี้ ออกซิโทซินและวาโซเพรสซิน ยาวเก้ากรดอะมิโนเท่ากัน ต่างกันสองตำแหน่ง ในจีโนมมนุษย์ ยีนทั้งสองอยู่แทบจะทับกัน — OXT กับ AVP ห่างกันราวสิบเอ็ดกิโลเบสบนโครโมโซม 20 ถูกถอดรหัสเข้าหากันจากคนละสาย ปลายทางชนปลายทาง ภาพนี้ชวนเชื่อจนยากจะขัด การเพิ่มจำนวนยีนยังอ่านออกชัด ไฟล์สองไฟล์วางเคียงกันเพราะไฟล์หนึ่งถูกคัดลอกจากอีกไฟล์

The picture is backwards. Gwee, Tay, Brenner and Venkatesh sequenced the nonapeptide loci in elephant shark and Japanese lamprey and compared them with the arrangements known elsewhere. In elephant shark, coelacanth, *Xenopus*, chicken and opossum the two genes are linked tail-to-**head**, and that, on their argument, is ancestral. The tail-to-tail layout in humans and rodents is a later, lineage-specific inversion of the oxytocin gene alone. What gets pointed to as the fork made visible is a mammalian rearrangement of a fork older than the picture showing it.

ภาพนั้นกลับด้าน Gwee, Tay, Brenner และ Venkatesh หาลำดับตำแหน่งยีนโนนาเปปไทด์ในปลาฉลามช้าง (elephant shark) และปลาแลมเพรย์ญี่ปุ่น แล้วเทียบกับการจัดเรียงที่รู้จักในสัตว์อื่น ในปลาฉลามช้าง ปลาซีลาแคนท์ (coelacanth) กบ *Xenopus* ไก่ และโอพอสซัม ยีนทั้งสองเชื่อมกันแบบปลายทางชนปลายหัว และนั่นตามข้อโต้แย้งของพวกเขาคือรูปแบบดั้งเดิม การจัดวางปลายทางชนปลายทางในมนุษย์และสัตว์ฟันแทะเป็นการกลับด้าน (inversion) ของยีนออกซิโทซินยีนเดียว เกิดที่หลังและเฉพาะสายพันธุ์ สิ่งที่ถูกชี้ว่าเป็นทางแยกที่มองเห็นได้ จึงเป็นการจัดเรียงใหม่ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมของทางแยกที่เก่ากว่าภาพที่ใช้แสดงมัน

The same paper settles the larger question with its best outgroups. Japanese lamprey, a living jawless vertebrate, and amphioxus, a cephalochordate more basal still, each carry exactly **one** nonapeptide gene, and both genomes were searched for a second. In each, that gene is vasopressin-family, not oxytocin-family. Amphioxus's copy, named [Ile4]vasotocin, is a 167-residue prohormone with the vertebrate four-part architecture — signal peptide, nonapeptide, neurophysin, copeptin — differing from vertebrate vasotocin at one residue. Elephant shark, the earliest-diverging jawed lineage sampled, already carries both. Vasopressin is the original file; oxytocin is the copy.

วาโซเพรสซินคือไฟล์ต้นฉบับ ออกซิโทซินคือไฟล์สำเนา งานวิจัยชิ้นเดียวกันยุดิคำถามใหญ่ข้อนี้ด้วยกลุ่มนอก (outgroup) ที่ดีที่สุดของมัน ปลาแลมเพรย์ญี่ปุ่น สัตว์มีกระดูกสันหลังไร้ขากรรไกรที่ยังมีชีวิต และแอมฟิออกซัส (amphioxus) เซฟาโลคอร์ดेटที่อยู่ฐานลึกกว่านั้นอีก ต่างมียีนโนนาเปปไทด์เพียงหนึ่งยีน และจีโนมทั้งสองถูกค้นหายีนที่สองแล้วไม่พบ ในทั้งสองกรณี ยีนนั้นเป็นตระกูลวาโซเพรสซิน ไม่ใช่ตระกูลออกซิโทซิน สำเนาของแอมฟิออกซัส ชื่อ [Ile4]vasotocin เป็นโปรฮอร์โมน (prohormone) ยาว 167 กรดอะมิโน มีโครงสร้างที่ส่วนแบบสัตว์มีกระดูกสันหลัง — เปปไทด์นำสัญญาณ (signal peptide) โนนาเปปไทด์ นิวโรฟิซิน (neurophysin) และโคเปปติน (copeptin) — ต่างจากวาโซโทซินของสัตว์มีกระดูกสันหลังเพียงกรดอะมิโนตัวเดียว ปลาฉลามช้าง สายพันธุ์มีขากรรไกรที่แยกออกมาก่อนใครในกลุ่มตัวอย่าง มียีนทั้งสองอยู่แล้ว

That fixes where the fork happened without dating it. Gwee's team published no clock estimate, and the honest bracket comes from two splits Vol. I already dated: the fork is younger than the jawless/jawed divergence around 560 million years ago and older than the cartilaginous/bony fish split around 450, since elephant shark already carries both. This is not the event Vol. I dated. There the six-gene family of *receptors* was traced to two rounds of whole-genome duplication in a 600-to-450-million-year window — Ocampo Daza, Bergqvist and Larhammar arguing for two rounds from fourfold synteny, Theofanopoulou and colleagues reading lamprey sequences as one round plus smaller duplications, the dispute unresolved. It is also a different mechanism: a whole-genome duplication copies the library at once; the ligand fork copies one gene beside itself. The peptides forked locally. The receptors that read them forked globally.

ทางแยกนี้มีตำแหน่งแล้ว แต่ยังไม่มีวันที่ ทีมของ Gwee ไม่ได้ตีพิมพ์ค่าประเมินจาก นาฬิกาโมเลกุล กรอบเวลาที่ชัดเจนที่สุดจึงมาจากจุดแยกสองจุดที่ Vol. I กำหนดอายุไว้ แล้ว ทางแยกอายุน้อยกว่าจุดแยกไรโซกรรไกร/มีโซกรรไกรเมื่อราว 560 ล้านปีก่อน และแก่กว่าจุดแยกปลากระดูกอ่อน/ปลากระดูกแข็งเมื่อราว 450 ล้านปีก่อน เพราะปลา ฉลามซังมียีนทั้งสองอยู่แล้ว นี่ไม่ใช่เหตุการณ์ที่ Vol. I กำหนดอายุ ที่นั่นตระกูลยีนหกตัวของตัวรับถูกสับยอนไปถึงการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุดสองรอบในช่วง 600 ถึง 450 ล้านปีก่อน — Ocampo Daza, Bergqvist และ Larhammar ได้แย้งว่าเป็นสองรอบจาก หลักฐานไซเนนีสี่เท่า Theofanopoulou และคณะอ่านลำดับยีนแลมเพรียว่าเป็นหนึ่ง รอบบวกการเพิ่มจำนวนย่อย ข้อพิพาทยังไม่ยุติ กลไกก็คนละแบบ การเพิ่มจำนวนจีโนม ทั้งชุดคัดลอกทั้งคลังในคราวเดียว ทางแยกของลิแกนด์ (ligand) คัดลอกยีนเดียวไว้ข้าง ตัวเอง เปปไทด์แยกทางกันเฉพาะที่ ตัวรับที่อ่านมันแยกทางกันทั้งจีโนม

The surviving receptors keep fingerprints of that history. Paré, Bortolini and colleagues found OXTR, AVPR1A and AVPR1B all keeping an ancestral two-exon structure while AVPR2 alone gained a third; and in placental mammals OXTR sits under comparatively strong purifying selection while the three vasopressin-family receptors show higher substitution rates. What they read is not really a nine-residue string, either. Six of the nine close into a ring fastened by a disulfide bond, with a three-residue tail off it, and Waltenspühl, Schöppe, Ehrenmann, Kummer and Plückthun's 2020 crystal structure of the human oxytocin receptor confirmed that the ring conformation is what recognition reads. One copy was held still; three were left to drift.

ตัวรับที่เหลืออยู่พกลายนิ้วมือของประวัตินั้นไว้ Paré, Bortolini และคณะพบว่า OXTR, AVPR1A และ AVPR1B คงโครงสร้างสองเอกซอน (exon) แบบบรรพบุรุษ มี AVPR2 ตัวเดียวที่ได้เอกซอนที่สามเพิ่มมา และในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่มีรก OXTR อยู่ได้แรงคัดเลือกแบบชำระล้าง (purifying selection) ที่ค่อนข้างเข้ม ขณะที่ตัวรับตระกูลวาโซเพรสซินทั้งสามมีอัตราการกลายพันธุ์ทดแทน (substitution rate) สูงกว่า สิ่งที่ตัวรับ "อ่าน" ก็ไม่ใช่สายกรดอะมิโนเก้าตัวตรง ๆ หกในเก้าตัวขดเป็นวงแหวนที่ยึดด้วยพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bond) มีหางสามตัวห้อยออกมา โครงสร้างผลึกของตัวรับออกซิโทซินมนุษย์ที่ Waltenspühl, Schöppe, Ehrenmann, Kummer และ Plückthun ตีพิมพ์ปี 2020 ยืนยันว่ารูปทรงวงแหวนคือสิ่งที่การจดจำอ่านค่า สำเนาหนึ่งถูกตรึงไว้ อีกสามถูกปล่อยให้ล่องลอย

Vasopressin's own day job is unglamorous and probably older than anything social. It binds AVPR2 on the kidney's collecting-duct cells, inserting aquaporin-2 water channels into the membrane so water is pulled back out of the urine; break either end and the result is diabetes insipidus — liters of dilute urine, unrelenting thirst, a night of waking to drink. The evolutionary reading agrees, since the single ancestral gene in both outgroups is the vasopressin-type one, and where that peptide has been characterized in an invertebrate deuterostome, a sea cucumber, the job is feeding and osmoregulation. That is a working inference, not a measured date: nothing dates when social split from metabolic, only when the genes did.

งานประจำของวาโซเพรสซินไม่หรูหรา และน่าจะเก่ากว่าหน้าที่ทางสังคมใด ๆ มันจับ AVPR2 บนเซลล์ท่อรวบรวมของไต ดันช่องน้ำอควาพอริน-2 เข้าเยื่อหุ้มเซลล์ น้ำจึงถูกดึงกลับจากปัสสาวะ ปลายใดปลายหนึ่งเสีย ผลคือโรคเบาจืด (diabetes insipidus) — ปัสสาวะจางเป็นลิตร ๆ กระหายไม่หยุด ตื่นมาดื่มน้ำกลางดึก การอ่านเชิงวิวัฒนาการ สอดคล้องกัน ยีนบรรพบุรุษตัวเดียวในกลุ่มนอกทั้งสองคือยีนซินโดวาโซเพรสซิน และในสัตว์ดิวิเทอโรสโตนไม่มีกระดูกสันหลังที่เปปไทด์นี้ถูกระบุลักษณะแล้ว คือปลิงทะเล หน้าที่ของมันคือการกินอาหารและการควบคุมออสโมซิส นั่นคือการอนุมานที่ใช้งานได้ ไม่ใช่วันที่ที่วัดได้ ไม่มีอะไรบอกว่าหน้าที่ทางสังคมแยกจากเมแทบอลิซึมเมื่อใด มีแต่วันที่ ยีนแยกทางกัน

Vol. I walked the rest of that menagerie — isotocin, mesotocin, vasotocin, nematocin, annetocin, conopressin — from a Panamanian rain pool to a worm burrow, and this chapter does not walk it again. What it left standing is the mammalian half: the pair bond, and the popular molecule built on it.

บทนี้ไม่เดินสำรวจสัตว์ตระกูลนี้ซ้ำ Vol. I เดินไปแล้ว — ไอโซโทซิน (isotocin) เมโซโทซิน (mesotocin) วาโซโทซิน (vasotocin) เนมาโทซิน (nematocin) แอนเนโทซิน (annetocin) โคโนเพรสซิน (conopressin) — จากแอ่งน้ำฝนในปานามาถึงโพรงไส้เดือน สิ่งที่เหลือคือฝูงสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สายสัมพันธ์คู่ และโมเลกุลยอดนิยมที่สร้างบนฐานของมัน

The fork and the myth

ทางแยกกับตำนาน

The prairie vole made oxytocin famous. In 1993 Winslow, Hastings, Carter, Harbaugh and Insel reported in *Nature* that central vasopressin was required for pair bonding in these monogamous rodents, and over thirty years the literature became a textbook case: blockers abolished bonds, agonists induced them, receptor maps separated monogamous voles from promiscuous relatives. Necessity and sufficiency, from converging pharmacology. Then the tools changed. Devanand Manoli's and Nirao Shah's laboratories deleted the receptor gene with CRISPR and published in *Neuron* in 2023 under a title that concedes nothing — the oxytocin receptor is not required for social attachment in prairie voles. The animals bonded anyway, tested every way the team could devise, and receptor-null mothers delivered and raised pups through weaning.

หนูนาทุ่งหญ้าแพรรี (prairie vole) ทำให้ออกซิโทซินโด่งดัง ปี 1993 Winslow, Hastings, Carter, Harbaugh และ Insel รายงานใน *Nature* ว่าวาลโซเพรสซินในระบบประสาทส่วนกลางจำเป็นต่อการผูกคู่ในสัตว์ฟันแทะผัวเดียวเมียเดียวชนิดนี้ สามสิบกว่าปีต่อมา วรรณกรรมเรื่องนี้กลายเป็นกรณีศึกษาในตำรา สารปิดกั้นทำลายสายสัมพันธ์ สารกระตุ้นเหนี่ยวนำมันขึ้นมา แผนที่ตัวรับแยกหนูนาแพรรีผัวเดียวเมียเดียวออกจากญาติที่สับสน ความจำเป็น (necessity) และความเพียงพอ (sufficiency) จากเภสัชวิทยาที่บรรจบกัน แล้วเครื่องมือก็เปลี่ยน ห้องปฏิบัติการของ Devanand Manoli และ Nirao Shah ตัดยีนตัวรับทั้งด้วย CRISPR แล้วตีพิมพ์ใน *Neuron* ปี 2023 ได้ขอบทความที่ไม่ยอมผ่อนแม้แต่คำเดียว — ตัวรับออกซิโทซินไม่จำเป็นต่อการผูกพันทางสังคมในหนูนาแพรรี สัตว์ยังผูกพันกันอยู่ดี ไม่ว่าทีมจะทดสอบด้วยวิธีใดที่คิดได้ และแม่หนูที่ไม่มีตัวรับเลยก็คลอดและเลี้ยงลูกจนหย่านม

Two readings stay open. Vasopressin signaling through V1aR may compensate when the receptor is absent from conception, which a blocker dripped onto an adult brain can never test; or the necessity claim was wrong from the start. A 2024 follow-up from the same group, reporting that the receptor also shapes promiscuity and developmental timing, is a preprint awaiting peer review. Both bodies of work were done carefully, and they disagree. This is what an overturned commit looks like while it is still being overturned.

การตีความยังเปิดอยู่สองทาง ทางแรก วาโซเพรสซินที่ส่งสัญญาณผ่าน V1aR อาจชดเชยได้เมื่อตัวรับหายไปตั้งแต่ปฏิสนธิ สารปิดกั้นที่หยดลงบนสมองตัวเต็มวัยไม่มีทางทดสอบข้อนี้ ทางที่สอง ข้ออ้างเรื่องความจำเป็นผิดมาตั้งแต่ต้น งานติดตามผลปี 2024 จากกลุ่มเดียวกัน รายงานว่าตัวรับนี้ยังกำหนดความสับสนและจังหวะเวลาของพัฒนาการด้วย แต่ยังเป็นพรีปริ้นต์ (preprint) ที่รอผู้ทรงคุณวุฒิตรวจสอบ งานทั้งสองชุดทำอย่างรอบคอบ และขัดแย้งกัน นี่คือน้ำตาของ commit ที่กำลังถูกพลิกคำตัดสิน ขณะที่การพลิกยังไม่จบ

The human literature is weaker, and it is the source of the label this book will not use. Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher and Fehr reported in Nature in 2005 that a nasal spray of oxytocin raised how much money strangers transferred in an economic trust game — the single empirical root of "love hormone" and "cuddle chemical." In 2015 Nave, Camerer and McCullough reviewed six replication attempts running from an increase to no effect to a *decrease* in trust, and flagged serious variability in the assays themselves; a registered replication in Nature Human Behaviour in 2020 again found no reliable effect. In the best-powered clinical test yet run — Sikich and colleagues in the New England Journal of Medicine in 2021, 277 children and adolescents with autism, twenty-four weeks — intranasal oxytocin was null on its primary endpoint. Oxytocin also raises in-group favoritism, envy and out-group bias in some paradigms, which is not the behavior of a love molecule. The nasal route is no cleaner: roughly 0.001 to 0.005 percent of a dose reaches cerebrospinal fluid.

วรรณกรรมฝั่งมนุษย์อ่อนกว่ามาก และเป็นต้นตอของฉายาที่หนังสือเล่มนี้จะไม่ใช้ Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher และ Fehr รายงานใน Nature ปี 2005 ว่า สเปรย์พ่นจมูกออกซิโทซินทำให้คนแปลกหน้าโอนเงินให้กันมากขึ้นในเกมความไว้วางใจเชิงเศรษฐศาสตร์ (economic trust game) — รากเชิงประจักษ์เพียงจุดเดียวของ "ฮอร์โมนแห่งความรัก" และ "สารเคมีแห่งการกอด" ปี 2015 Nave, Camerer และ McCullough ทบทวนการทำซ้ำหกครั้ง ผลกระจายตั้งแต่ความไว้วางใจเพิ่มขึ้น ไม่มีผล ไปจนถึงลดลง และชี้ความแปรปรวนรุนแรงในตัวการทดสอบเอง การทำซ้ำแบบจดทะเบียนล่วงหน้า (registered replication) ใน Nature Human Behaviour ปี 2020 ก็ไม่พบผลที่เชื่อถือได้อีกครั้ง การทดสอบทางคลินิกที่มีกำลังสถิติสูงสุดเท่าที่เคยทำ — Sikich และคณะใน New England Journal of Medicine ปี 2021 เด็กและวัยรุ่นออทิสติก 277 คน ยีสิบสี่สัปดาห์ — ออกซิโทซินพ่นจมูกให้ผลเป็นศูนย์ในจุดวัดผลหลัก ออกซิโทซินยังเพิ่มการเข้าข้างพวกพ้อง ความอิจฉา และอคติต่อคนนอกกลุ่มในบางแบบ การทดลอง นั้นไม่ใช่พฤติกรรมของโมเลกุลแห่งความรัก เส้นทางพ่นจมูกก็ไม่สะอาดกว่ากัน ราว 0.001 ถึง 0.005 เปอร์เซ็นต์ของขนาดยาเท่านั้นที่ถึงน้ำไขสันหลัง

The ledger below is lopsided, and the shape is the finding. The gene history is sturdiest — two outgroup genomes, a synteny argument, a fork bracketed between two dated splits — while the birth and milk physiology, nearly as solid, carries no deep-time date at all. The behavioral rows are where the evidence thins, and the human row is the thinnest so far: a molecule whose deep past is better established than its present reputation. Peptides that hold one animal to another are not the only short chains a vertebrate inherited — the next family lets an animal ignore its own damage.

บันทึกด้านล่างเอียงข้าง และความเอียงคือข้อค้นพบ ประวัติของยีนมันคงที่สุด — จีโนมกลุ่มนอกสองกลุ่ม ข้อโต้แย้งจากไชนเทนี ทางแยกที่ขนานด้วยจุดแยกที่กำหนดอายุแล้วสองจุด — สรีรวิทยาของการคลอดและน้ำนมมันคงเกือบเท่ากัน แต่ไม่มีวันที่เชิงเวลาเล็กน้อย แฉาพฤติกรรมคือจุดที่หลักฐานบางลง แฉามนุษย์บางที่สุดในทั้งหมด โมเลกุลนี้มีอดีตอันลึกที่พิสูจน์ได้มันคงกว่าชื่อเสียงในปัจจุบันของมัน เปปไทด์ที่ผูกสัตว์ตัวหนึ่งกับอีกตัวไม่ใช่สายสั้น ๆ กลุ่มเดียวที่สัตว์มีกระดูกสันหลังสืบทอดมา ตระกูลถัดไปปล่อยให้สัตว์เพิกเฉยต่อความเสียหายของร่างกายตัวเอง

Commit Ledger

Commit Ledger

| Function | First commit | Grade | What would move the date |
 |---|---|---|---| | Ancestral nonapeptide — one vasotocin-type gene | 600–450 Mya; bracketed between two independently dated splits, not clock-dated [Vol. I anchor] | B | Resolution of the one-versus-two whole-genome-duplication dispute | | OXT/AVP ligand fork — local tandem duplication | ~560–450 Mya; phylogenetic bracketing (jawless/jawed split as floor, elephant shark as ceiling); no clock estimate published | B | A nonapeptide locus from a jawed lineage more basal than elephant shark | | Receptor family — OXTR plus three AVPRs | 600–450 Mya; two whole-genome duplications inferred from fourfold synteny [Vol. I anchor] | B, mechanism contested | Cyclostome resequencing settling the duplication count | | Water balance / osmoregulation | No independent date; inferred from ancestral gene content in lamprey and amphioxus | D | A functional assay of the lamprey's own vasotocin gene, never performed | | Birth contraction (Ferguson reflex) | Mechanism established from 1906; no deep-time date | B for mechanism | Whether the same feedback loop runs in marsupials and monotremes | | Milk ejection (let-down) | Mechanism from twentieth-century physiology; no deep-time date | B for mechanism | Comparative lactation-hormone data outside placental mammals | | Pair bonding (voles) | Pharmacology 1993–2005 established necessity and sufficiency; a 2023 knockout contradicts it in the same species | C — two rigorous methods disagree | A V1aR-pathway knockout crossed onto the receptor-null background | | Human trust / social cognition | Founding result 2005; critical review 2015; registered replication 2020; no robust effect | D | A large pre-registered trial with confirmed central delivery |

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ | |---|---|---|---| | โนนาเปปไทด์
 บรรพบุรุษ — ยีนชนิดวาโซโทซินตัวเดียว | 600–450 Mya; ขนานด้วยจุดแยกที่กำหนดอายุอย่างเป็นอิสระสองจุด ไม่ได้กำหนดด้วยนาฬิกาโมเลกุล [หมดอ้างอิงจาก Vol. I] | B | การยุติข้อพิพาทว่าเป็นการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุดหนึ่งรอบหรือสองรอบ | | ทางแยกลิแกนด์ OXT/AVP — การเพิ่มจำนวนแบบเรียงต่อกันในท้องถิ่น (tandem duplication) | ~560–450 Mya; ขนานด้วยหลักไฟโลจีนติกส์ (จุดแยกไร้ชากรรไกร/มีชากรรไกรเป็นพื้นล่าง ปลาฉลามข้างเป็นเพดานบน) ไม่มีการประเมินด้วยนาฬิกาโมเลกุลตีพิมพ์ | B | ตำแหน่งยีนโนนาเปปไทด์จากสายพันธุ์มีชากรรไกรที่อยู่ลึกกว่าปลาฉลามข้าง | | ตระกูล

ตัวรับ — OXTR บวกกับ AVPR อีกสามตัว | 600–450 Mya; อนุমানการเพิ่มจำนวนจีโนม
 ทั้งชุดสองรอบจากไซนทีนสี่เท่า [หมดอ้างอิงจาก Vol. I] | B ตัวกลไกยังเป็นข้อถกเถียง |
 การหาลำดับยีนไซโคลสโตม (cyclostome) ใหม่เพื่อยุติจำนวนรอบการเพิ่มจำนวน | |
 สมดุลน้ำ / การควบคุมออสโมซิส | ไม่มีวันที่อิสระ; อนุমানจากองค์ประกอบยีน
 บรรพบุรุษในแลมเพรย์และแอมฟิออกซัส | D | การทดสอบเชิงหน้าที่ของยีนวาโซโทซิ
 นในแลมเพรย์เอง ซึ่งยังไม่เคยมีใครทำ | | การบีบตัวขณะคลอด (รีเฟล็กซ์เฟอร์กูสัน) |
 กลไกยีนย่นแล้วตั้งแต่ปี 1906; ไม่มีวันที่เชิงเวลาเล็ก | B สำหรับกลไก | ววนบ้อนกลับ
 เดียวกันนี้ทำงานในสัตว์มีกระดูกสันหลังและสัตว์เลื้อยคลานด้วยนมวางไข่หรือไม่ | | การ
 หลั่งน้ำนม (let-down) | กลไกจากสรีรวิทยาสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม | ไม่มีวันที่เชิงเวลาเล็ก | B
 สำหรับกลไก | ข้อมูลฮอโมนการให้นมเชิงเปรียบเทียบนอกกลุ่มสัตว์เลื้อยคลานด้วยนมที่มี
 รก | | การผูกคู่ (หุนา) | เกสซ์วิทยาปี 1993–2005 ยืนยันทั้งความจำเป็นและความ
 เพียงพอ; การตัดยีนทั้งในปี 2023 กลับขัดแย้งกันในสัตว์สายพันธุ์เดียวกัน | C — สองวิธี
 ที่รัดกุมทั้งคู่ให้ผลขัดแย้งกัน | การตัดยีนวิถี V1aR ทั้งบนพื้นหลังที่ไม่มีตัวรับออกซิโทซิ
 นอยู่แล้ว | | ความไว้วางใจ / การรู้คิดทางสังคมในมนุษย์ | ผลการทดลองก่อตั้งปี 2005;
 ทบทวนวิจารณ์ปี 2015; ทำซ้ำแบบจดทะเบียนล่วงหน้าปี 2020; ไม่พบผลที่มั่นคง | D |
 การทดลองขนาดใหญ่แบบจดทะเบียนล่วงหน้าที่ยืนยันได้ว่ายาไปถึงระบบประสาท
 ส่วนกลางจริง |

Overtured if: a genuine oxytocin-family nonapeptide gene turns up in a lamprey or hagfish genome, pushing the ligand fork below the jawless/jawed split and dissolving the argument that the ancestral molecule was vasopressin-like.

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: พบยีนโนนาเปปไทด์ตระกูลออกซิโทซินแท้จริงในจีโนมของแลมเพรย์หรือแฮกฟิช นั่นจะดันทางแยกของลิแกนดีให้ลึกกว่าจุดแยกไร้ขากรรไกร/มีขากรรไกร และล้มข้อโต้แย้งที่ว่าโมเลกุลบรรพบุรุษมีลักษณะแบบวาโซเพรสซิน

Sources

Sources

- **1906** · Dale, "On some physiological actions of ergot" — [The Journal of Physiology](<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1906.sp001148>) - **1955** · Nobel Prize in Chemistry, "Vincent du Vigneaud — Facts" — [The Nobel Foundation](<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1955/vigneaud/facts/>) - **2009** · Gwee, Tay, Brenner, Venkatesh, "Characterization of the neurohypophysial hormone gene loci in elephant shark and the Japanese lamprey: origin of the vertebrate neurohypophysial hormone genes" — [BMC Evolutionary Biology](<https://doi.org/10.1186/1471-2148-9-47>) - **2021** · Ocampo Daza, Bergqvist, Larhammar, "The Evolution of Oxytocin and Vasotocin Receptor Genes in Jawed Vertebrates: A Clear Case for Gene Duplications Through Ancestral Whole-Genome Duplications" — [Frontiers in Endocrinology](<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.792644/full>) - **2021** · Theofanopoulou, Gedman, Cahill, Boeckx, Jarvis, "Universal nomenclature for oxytocin-vasotocin ligand and receptor families" — [Nature](<https://doi.org/10.1038/s41586-020-03040-7>) - **2016** · Paré, Paixão-Côrtes, Tovo-Rodrigues, Vargas-Pinilla, Viscardi, Salzano, Henkes, Bortolini, "Oxytocin and arginine vasopressin receptor evolution: implications for adaptive novelties in placental mammals" — [Genetics and Molecular Biology](<https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2015-0323>) - **2020** · Waltenspühl, Schöppe, Ehrenmann, Kummer, Plückthun, "Crystal structure of the human oxytocin receptor" — [Science Advances](<https://doi.org/10.1126/sciadv.abb5419>) - **1993** · Winslow, Hastings, Carter, Harbaugh, Insel, "A role for central vasopressin in pair bonding in monogamous prairie voles" — [Nature](<https://doi.org/10.1038/365545a0>) - **2023** · Berendzen et al., "Oxytocin receptor is not required for social attachment in prairie voles" — [Neuron](<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.12.011>) - **2024** · "Oxytocin receptor controls promiscuity and development in prairie voles" — [bioRxiv preprint, not peer-reviewed](<https://doi.org/10.1101/2024.09.25.613753>) - **2005** · Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher, Fehr, "Oxytocin increases trust in humans" — [Nature](<https://doi.org/10.1038/nature03701>) - **2015** · Nave, Camerer, McCullough, "Does Oxytocin Increase Trust in Humans? A Critical Review of Research" — [Perspectives on Psychological Science](<https://doi.org/10.1177/1745691615600138>) - **2020** · "A registered replication study on oxytocin and trust" — [Nature Human Behaviour](<https://doi.org/>)

10.1038/s41562-020-0878-x) - **2021** · Sikich et al., "Intranasal Oxytocin in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder" — [New England Journal of Medicine](<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103583>) - **2024** · MedlinePlus Genetics, "AVPR2 gene" — [National Library of Medicine] (<https://medlineplus.gov/genetics/gene/avpr2/>)

- **1906** · Dale, "On some physiological actions of ergot" — [The Journal of Physiology](<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1906.sp001148>) - **1955** · Nobel Prize in Chemistry, "Vincent du Vigneaud — Facts" — [The Nobel Foundation] (<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1955/vigneaud/facts/>) - **2009** · Gwee, Tay, Brenner, Venkatesh, "Characterization of the neurohypophysial hormone gene loci in elephant shark and the Japanese lamprey: origin of the vertebrate neurohypophysial hormone genes" — [BMC Evolutionary Biology] (<https://doi.org/10.1186/1471-2148-9-47>) - **2021** · Ocampo Daza, Bergqvist, Larhammar, "The Evolution of Oxytocin and Vasotocin Receptor Genes in Jawed Vertebrates: A Clear Case for Gene Duplications Through Ancestral Whole-Genome Duplications" — [Frontiers in Endocrinology](<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.792644/full>) - **2021** · Theofanopoulou, Gedman, Cahill, Boeckx, Jarvis, "Universal nomenclature for oxytocin–vasotocin ligand and receptor families" — [Nature](<https://doi.org/10.1038/s41586-020-03040-7>) - **2016** · Paré, Paixão-Côrtes, Tovo-Rodrigues, Vargas-Pinilla, Viscardi, Salzano, Henkes, Bortolini, "Oxytocin and arginine vasopressin receptor evolution: implications for adaptive novelties in placental mammals" — [Genetics and Molecular Biology](<https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2015-0323>) - **2020** · Waltenspühl, Schöppe, Ehrenmann, Kummer, Plückthun, "Crystal structure of the human oxytocin receptor" — [Science Advances](<https://doi.org/10.1126/sciadv.abb5419>) - **1993** · Winslow, Hastings, Carter, Harbaugh, Insel, "A role for central vasopressin in pair bonding in monogamous prairie voles" — [Nature] (<https://doi.org/10.1038/365545a0>) - **2023** · Berendzen et al., "Oxytocin receptor is not required for social attachment in prairie voles" — [Neuron]

(<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.12.011>) - **2024** · "Oxytocin receptor controls promiscuity and development in prairie voles" — [bioRxiv preprint, not peer-reviewed](<https://doi.org/10.1101/2024.09.25.613753>) - **2005** · Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher, Fehr, "Oxytocin increases trust in humans" — [Nature](<https://doi.org/10.1038/nature03701>) - **2015** · Nave, Camerer, McCullough, "Does Oxytocin Increase Trust in Humans? A Critical Review of Research" — [Perspectives on Psychological Science](<https://doi.org/10.1177/1745691615600138>) - **2020** · "A registered replication study on oxytocin and trust" — [Nature Human Behaviour](<https://doi.org/10.1038/s41562-020-0878-x>) - **2021** · Sikich et al., "Intranasal Oxytocin in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder" — [New England Journal of Medicine](<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103583>) - **2024** · MedlinePlus Genetics, "AVPR2 gene" — [National Library of Medicine](<https://medlineplus.gov/genetics/gene/avpr2/>)

The Opioid Peptides: The Pain Ledger

เปปไทด์โอปิออยด์: บัญชีแห่งความเจ็บปวด

In Hans Kosterlitz's laboratory at the University of Aberdeen, John Hughes is working through pig brain. Speed is the whole problem. What he is hunting are peptides — short chains of amino acids — and a brain left standing digests its own peptides with its own enzymes faster than a chemist can pull them out, so the tissue has to arrive fresh and go straight into the grind. Brain in, homogenise, extract, fractionate, test, repeat, batch after batch, chasing an activity that behaves like morphine and that naloxone, the drug that does nothing but sit in opiate receptors, switches off. In 1975 Hughes and Kosterlitz, with Smith, Fothergill, Morgan and Morris, published the answer in Nature. Two peptides, five amino acids each, read out by dansyl-Edman sequencing and confirmed by mass spectrometry: tyrosine-glycine-glycine-phenylalanine-methionine, and the same chain ending in leucine instead. They called them the enkephalins. The brain had been making its own morphine all along.

สมองสร้างมอร์ฟินของตัวเองมาตลอด และคนที่พิสูจน์ได้คือ John Hughes ในห้องปฏิบัติการของ Hans Kosterlitz ที่มหาวิทยาลัยอเบอร์ดีน กับสมองหมูที่ละก้อน ความเร็วคือปัญหาทั้งหมด สิ่งที่เขาไล่ล่าคือเปปไทด์ — สายสั้น ๆ ของกรดอะมิโน — และสมองที่ปล่อยทิ้งไว้จะย่อยเปปไทด์ของตัวเองด้วยเอนไซม์ของตัวเอง เร็วกว่าที่นักเคมีจะดึงมันออกมาทัน เนื้อเยื่อจึงต้องมาถึงสด ๆ แล้วเข้าเครื่องบดทันที เอาสมองเข้าเครื่องบดให้เป็นเนื้อเดียว สกัด แยกส่วน ทดสอบ ทำซ้ำ ชุตแล้วชุตเล่า ฤทธิ์ที่เขาไล่ตามทำตัวเหมือนมอร์ฟิน และดับลงเมื่อเจอนาลอกโซน (naloxone) ยาที่ไม่ทำอะไรเลยนอกจากไปนั่งขวางอยู่ในตัวรับโอปิเอต คำตอบตีพิมพ์ใน Nature ปี 1975 โดย Hughes และ Kosterlitz ร่วมกับ Smith, Fothergill, Morgan และ Morris เปปไทด์สองตัว แต่ละตัวมีกรดอะมิโนห้าตัว อ่านลำดับด้วยเทคนิคแดนซิล-เอ็ดแมน (dansyl-Edman) และยืนยันด้วยแมสสเปกโตรเมทรี (mass spectrometry) ตัวแรกคือไทโรซีน-ไกลซีน-ไกลซีน-ฟีนิลอะลานีน-เมไทโอนีน ตัวที่สองคือสายเดียวกันแต่ลงท้ายด้วยลิวซีนแทน พวกเขาเรียกมันว่าเอนเคฟาลิน ก่อนหน้านั้นไม่มีใครรู้ว่าสมองทำสิ่งนี้อยู่

That sentence reads backwards from how the science actually ran. Two years earlier, Pert and Snyder had found the lock before anyone had the key — stereospecific, saturable opiate binding in rat brain tissue, tagged with radioactive naloxone, with a dissociation constant of 20 nanomolar and a receptor density around 30 picomoles per gram of tissue. Their 1973 Science paper proved that a vertebrate nervous system contains a site built to hold an opiate. It could not say why. A receptor that binds a poppy alkaloid is either an extraordinary coincidence or evidence that the animal already makes something the alkaloid resembles. Hughes and Kosterlitz settled it: the receptor came first, and the poppy is an imitator.

ประโยคปิดท้ายข้างต้นเล่าย้อนลำดับจากที่วิทยาศาสตร์เดินจริง แม่กุญแจถูกพบก่อน ลูกกุญแจสองปี Pert และ Snyder พบตำแหน่งจับโอปิเอตในเนื้อเยื่อสมองหนู จับแบบจำเพาะเชิงสเตอริโอและอิ่มตัวได้ ตัดฉลากด้วยนาลอกโซนกัมมันตรังสี ค่าคงที่การแตกตัว (dissociation constant) 20 นาโนโมลาร์ ความหนาแน่นตัวรับราว 30 พิโคโมลต่อกรัมเนื้อเยื่อ บทความของทั้งคู่ใน Science ปี 1973 พิสูจน์ว่าระบบประสาทของสัตว์มีกระดูกสันหลังมีตำแหน่งที่สร้างมาเพื่อจับโอปิเอต แต่บอกไม่ได้ว่าทำไม ตัวรับที่จับอัลคาลอยด์จากฝิ่นได้มีคำอธิบายสองทาง ทางหนึ่งคือเรื่องบังเอิญขนาดใหญ่ อีกทางคือหลักฐานว่าสัตว์ตัวนั้นสร้างบางอย่างที่คล้ายอัลคาลอยด์นั้นอยู่แล้ว Hughes และ Kosterlitz ปิดคำถามนี้ ตัวรับมาก่อน ฝิ่นเป็นผู้เลียนแบบ

The family kept growing. In 1979 Avram Goldstein's group, working from pig pituitary, isolated a third endogenous opioid — dynorphin-(1-13), roughly seven hundred times more potent than leucine-enkephalin in the guinea pig ileum assay, and fully reversed by naloxone. Sixteen years later a fourth arrived, discovered twice in the same year by two teams working independently: Meunier's group in Nature and Reinscheid's in Science, both reporting the natural ligand of a receptor that resembled the opioid receptors but refused to bind any known opioid. It is called nociceptin. Three peptides in six years, a fourth two decades later, and — as it turned out — four separate genes behind them, not one gene read four ways.

ตระกูลนี้ขยายต่อ ปี 1979 กลุ่มของ Avram Goldstein แยกโอปิออยด์ภายในร่างกายตัวที่สามออกจากต่อมใต้สมองหมู คือไดโนร์ฟิน-(1-13) ฤทธิ์แรงกว่าลิวซีน-เอนเคฟาลินราวเจ็ดร้อยเท่าในการทดสอบลำไส้เล็กหนูตะเภา (guinea pig ileum assay) และนาลอกโซนย้อนฤทธิ์ได้เต็มที่ ตัวที่สี่มาถึงสิบหกปีต่อมา ถูกค้นพบสองครั้งในปีเดียวกันโดยสองทีมที่ทำงานแยกกันโดยอิสระ กลุ่มของ Meunier ใน Nature และกลุ่มของ Reinscheid ใน Science ทั้งสองรายงานลิแกนด์ตามธรรมชาติของตัวรับตัวหนึ่ง หน้าตาคล้ายตัวรับโอปิออยด์ แต่ไม่ยอมจับโอปิออยด์ชนิดใดที่รู้จักกันมาก่อน มันได้ชื่อว่าโนซิเซปติน (nociceptin) เปปไทด์สามตัวในหกปี ตัวที่สี่อีกสองทศวรรษให้หลัง และเบื้องหลังทั้งหมด — อย่างที่ปรากฏภายหลัง — คือยีนแยกกันสี่ตัว ไม่ใช่ยีนตัวเดียวที่ถูกอ่านสี่แบบ

The sequences give away the relationship immediately. Met-enkephalin and Leu-enkephalin come from the gene PENK; the dynorphins from PDYN; β -endorphin from POMC, a gene already famous as a pituitary stress hormone before anyone knew it was also an opioid. All three products open with the identical four residues, Tyr-Gly-Gly-Phe, before diverging. Dynorphin A does not merely resemble Leu-enkephalin — its first five residues are Leu-enkephalin itself, with the chain simply allowed to run on. β -endorphin opens with Met-enkephalin in exactly the same way. This is not three designs converging on one solution. It is one ancestral sentence, copied, and then finished differently three times.

ลำดับกรดอะมิโนเฉลยความสัมพันธ์ทันที Met-enkephalin และ Leu-enkephalin มาจากยีน PENK ไดโนρφินมาจาก PDYN ส่วน β -endorphin มาจาก POMC ยีนที่ตั้งอยู่ก่อนแล้วในฐานะฮอร์โมนความเครียดจากต่อมใต้สมอง ก่อนใครจะรู้ว่ามันเป็นโอปิออยด์ด้วย ผลิตภัณฑ์ทั้งสามเปิดด้วยกรดอะมิโนสี่ตัวแรกชุดเดียวกัน Tyr-Gly-Gly-Phe แล้วจึงแยกทาง ไดโนρφิน A ไม่ได้แค่คล้าย Leu-enkephalin กรดอะมิโนห้าตัวแรกของมันคือ Leu-enkephalin ทั้งเส้น เพียงแต่สายโซ่ถูกปล่อยให้วิ่งต่อ β -endorphin เปิดด้วย Met-enkephalin ในแบบเดียวกัน นี่ไม่ใช่การออกแบบสามแบบที่มาบรรจบกันที่คำตอบเดียว มันคือประโยคบรรพบุรุษประโยคเดียว ถูกคัดลอก แล้วเขียนตอนจบต่างกันสามครั้ง

It also explains the poppy. The receptor's binding pocket recognises a specific physical arrangement — a positively charged nitrogen held at a fixed distance and angle from an aromatic ring — and every one of these peptides presents exactly that arrangement in its first residue, tyrosine. Morphine's fused ring system happens to reproduce the same geometry closely enough to be read as the same key. The plant did not evolve to speak to vertebrates; the vertebrate receptor evolved for a message the plant's molecule imitates by accident. Nociceptin is the exception that confirms the rule. Its chain opens Phe-Gly-Gly-Phe — phenylalanine where the others carry tyrosine, a single missing hydroxyl group at position one. That one substitution is very likely why nociceptin does not activate the classical receptors, and why naloxone, a molecule built to compete with a tyrosine-anchored ligand, cannot touch the fourth receptor at all. One family, one shared opening line, and one member that lost the exact letter the others kept.

เรื่องผีนั้นก็อธิบายได้ด้วยเหตุผลเดียวกัน ช่องจับของตัวรับจดจำการจัดเรียงทางกายภาพหนึ่งแบบ — ไนโตรเจนประจุบวก วางห่างจากวงแหวนอะโรมาติกในระยะและมุมคงที่ — และเปปไทด์ทุกตัวในตระกูลนี้ยื่นการจัดเรียงแบบนี้ยื่นออกมาที่กรดอะมิโนตัวแรก คือไทโรซีน ระบบวงแหวนเชื่อมติดกันของมอร์ฟินับังเอิญจำลองรูปทรงเดียวกันได้ใกล้เคียงพอให้ถูกอ่านว่าเป็นกุญแจดอกเดียวกัน พืชไม่ได้วิวัฒนาการมาเพื่อพุดกับสัตว์มีกระดูกสันหลัง ตัวรับของสัตว์มีกระดูกสันหลังต่างหากที่วิวัฒนาการมาเพื่อรับข้อความหนึ่ง และโมเลกุลของพืชเลียนแบบข้อความนั้นได้โดยบังเอิญ โนซิเซปตินคือข้อยกเว้นที่ยืนยันกฎ สายของมันเปิดด้วย Phe-Gly-Gly-Phe ฟีนิลอะลานีนตรงตำแหน่งที่ตัวอื่นเป็นไทโรซีน ต่างกันแค่หมู่ไฮดรอกซิลหนึ่งหมู่ที่ตำแหน่งแรก การแทนที่จุดเดียวนั้นน่าจะเป็นเหตุผลที่โนซิเซปตินไม่กระตุ้นตัวรับคลาสสิก และเป็นเหตุผลที่นาลอกโซน โมเลกุลที่สร้างมาเพื่อแย่งจับกับลิแกนด์ที่ยึดด้วยไทโรซีน แต่ตัวรับตัวที่สี่ไม่ได้เลย ตระกูลเดียว ประโยคเปิดร่วมกันหนึ่งประโยค และสมาชิกหนึ่งตัวที่ทำตัวอักษรตัวเดียวกับที่ตัวอื่นเก็บไว้หายไป

Underneath the chemistry sits an unusually clean piece of genome history. There are four peptide precursor genes — POMC, PENK, PDYN, PNOC — and four receptors: mu, delta, kappa and the nociceptin receptor, MOR, DOR, KOR and NOP. Four and four is not a coincidence. Dan Larhammar's group at Uppsala showed in 2008 that the four receptor genes sit inside a chromosomal region carrying at least fourteen other gene families, every one of them showing the same fourfold duplication pattern — synteny, the tendency of genes to keep their neighbours across hundreds of millions of years, doing the work that sequence similarity alone cannot. That signature is the fingerprint of two rounds of whole-genome duplication at the base of the vertebrates, the same 2R event Vol. I's chapter on the bonding peptides used to date the oxytocin family. The peptide side is messier and the same group said so: their 2010 analysis puts three of the four precursor lineages on the whole-genome duplications and the POMC/PNOC separation on a smaller local duplication, on roughly the same timescale but by a different mechanism.

ใต้เคมีทั้งหมดนี้คือประวัติศาสตร์จีโนมที่สะอาดผิดปกติ ยีนสารตั้งต้นเปปไทด์มีสี่ตัว — POMC, PENK, PDYN, PNOC — ตัวรับมีสี่ตัว คือ mu, delta, kappa และตัวรับโนซิเซปติน หรือ MOR, DOR, KOR และ NOP สี่กับสี่ไม่ใช่เรื่องบังเอิญ กลุ่มของ Dan Larhammar ที่อุปซอลาแสดงในปี 2008 ว่ายีนตัวรับทั้งสี่อยู่ในบริเวณโครโมโซมเดียวกับตระกูลยีนอื่น อีกอย่างน้อยสิบสี่ตระกูล และทุกตระกูลมีรูปแบบการเพิ่มจำนวนสี่เท่าเหมือนกันหมด นี่คือซินเทนี (synteny) แนวโน้มที่ยีนรักษาเพื่อนบ้านเดิมไว้ข้ามเวลาหลายร้อยล้านปี มันทำงานที่ความคล้ายของลำดับยีนอย่างเดียวทำไม่ได้ ลายเซ็นนั้นคือรอยนิ้วมือของการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุดสองรอบที่รากของสัตว์มีกระดูกสันหลัง เหตุการณ์ 2R เดียวกับที่บทว่าด้วยเปปไทด์แห่งความผูกพันใน Vol. I ใช้กำหนดอายุตระกูลออกซิโทซิน ผังเปปไทด์ยิ่งกว่านั้น และกลุ่มเดียวกันนี้พูดได้ตรง ๆ การวิเคราะห์ปี 2010 ของพวกเขาวางสามในสี่สายตระกูลสารตั้งต้นไว้บนการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุด ส่วนการแยกตัวของ POMC/PNOC วางไว้บนการเพิ่มจำนวนเฉพาะจุดที่เล็กกว่า ช่วงเวลาใกล้เคียงกัน กลไกคนละแบบ

POMC is the strangest gene in the set. It is transcribed once and then cut apart differently in different tissues, so that a single messenger yields adrenocorticotrophic hormone, which drives the stress axis; the melanocyte-stimulating hormones, which set skin and coat colour; and β -endorphin, which relieves pain. Does and Baron trace this architecture to an ancestral opioid-coding gene that acquired its melanocortin cassette around the earlier single chordate duplication, with the second round adding a further segment on top. Stress, pigmentation and analgesia are not three genes that happen to sit near each other. They are three phrases in one continuously read sentence, separated only by which enzyme does the cutting. That is very likely why POMC survives essentially unchanged in every vertebrate lineage examined: losing it does not cost one function, it costs three at once.

POMC คือยีนที่ประหลาดที่สุดในกลุ่ม มันถูกถอดรหัสครั้งเดียว แล้วถูกตัดต่างกันไปตามเนื้อเยื่อ สารสื่อตัวเดียวจึงให้ผลผลิตสามอย่าง ฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโคโทรปิก (adrenocorticotrophic hormone) ที่ขับแกนความเครียด ฮอร์โมนกระตุ้นเมลาโนไซต์ (melanocyte-stimulating hormone) ที่กำหนดสีผิวและสีขน และ β -endorphin ที่บรรเทาปวด Does และ Baron สืบโครงสร้างนี้กลับไปถึงยีนเข้ารหัสโอปิออยด์บรรพบุรุษตัวหนึ่ง ที่ได้กลับยีนเมลาโนคอร์ติน (melanocortin cassette) เพิ่มเข้ามาในช่วงการเพิ่มจำนวนครั้งเดียวในคอร์เดตยุคก่อนหน้า แล้วรอบที่สองจึงเติมส่วนต่อขยายซ้อนขึ้นไปอีกชั้น ความเครียด เม็ดสี และการระงับปวด ไม่ใช่ยีนสามตัวที่บังเอิญอยู่ใกล้กัน มันคือวลีสามวลีในประโยคเดียวที่อ่านต่อเนื่องกันไป แยกกันเพียงด้วยว่าเอนไซม์ตัวไหนเป็นคนตัด นี่น่าจะเป็นเหตุผลที่ POMC แทบไม่เปลี่ยนแปลงในทุกสายพันธุ์สัตว์มีกระดูกสันหลังที่ตรวจสอบ เสียมันไปไม่ได้เสียหน้าที่เดียว เสียสามหน้าที่พร้อมกัน

The System That Arrived Whole

ระบบที่มาถึงแบบครบชุด

How far back does any of it go? The cleanest answer arrived only recently. In work published online in 2020 and carried in the journal's 2022 volume, Huang and colleagues sequenced a functional mu-opioid receptor and two enkephalin-like precursor genes directly out of the Pacific hagfish, *Eptatretus stoutii* — a jawless fish, one of the two surviving cyclostome lineages — and found the lamprey, the other, carrying a clearly related receptor sequence. That places a working opioid system at the root of Vertebrata itself, in the neighbourhood of 550 million years ago: not a molecular-clock estimate but a bounded one, sitting below the split between jawless and jawed vertebrates that Vol. I placed at roughly 560 million years, and cross-braced by synteny and phylogeny from the other direction. The authors describe it as earlier than any previously authenticated account. What is remarkable is not the date but the shape. The system does not appear as one gene that later diversified. It appears already quadruple, already differentiated, already the four-and-four architecture a human carries — pain relief shipped as a complete package, in a single commit.

ระบบนี้ย้อนกลับไปถึงรากของ Vertebrata เอง คำตอบที่สะอาดที่สุดเพิ่งมาถึง ในงานที่เผยแพร่ออนไลน์ปี 2020 และตีพิมพ์ในเล่มปี 2022 ของวารสาร Huang และคณะหาลำดับตัวรับมิว-โอปิออยด์ (mu-opioid receptor) ที่ทำงานได้จริง พร้อมยีนสารตั้งต้นคล้ายเอนเคฟาลินสองตัว ตรงจากปลาแฮคฟิชแปซิฟิก *Eptatretus stoutii* — ปลาไร้ขากรรไกร หนึ่งในสองสายพันธุ์ไซโคลสโตม (cyclostome) ที่ยังเหลืออยู่ — และพบว่าแลมเพรย์ อีกสายพันธุ์หนึ่ง มีลำดับตัวรับที่เกี่ยวข้องกันชัดเจน นั่นวางระบบโอปิออยด์ที่ทำงานได้จริงไว้ในช่วงราว 550 ล้านปีก่อน ตัวเลขนี้ไม่ใช่การประเมินด้วยนาฬิกาโมเลกุล แต่เป็นการกำหนดขอบเขต มันอยู่ได้จุดแยกระหว่างสัตว์มีกระดูกสันหลังไร้ขากรรไกรกับมีขากรรไกร ที่ Vol. I วางไว้ราว 560 ล้านปีก่อน และมีชนวนเกี่ยวกับวิวัฒนาการเชิงพันธุกรรมคำจากอีกทิศทางหนึ่ง ผู้เขียนบรรยายว่านี่เก่ากว่าบันทึกใดที่เคยได้รับการยืนยันมาก่อน ประเด็นไม่ใช่วันที่ แต่เป็นรูปทรง ระบบนี้ไม่ได้ปรากฏเป็นยีนตัวเดียวที่ค่อยแตกแขนงทีละที มันปรากฏเป็นสี่ตัวตั้งแต่นั้น แยกความชำนาญแล้ว เป็นโครงสร้างสี่ต่อสี่แบบเดียวกับที่มนุษย์พกอยู่ — การระงับปวดถูกส่งมอบมาครบชุด ใน commit เดียว

Whether anything opioid predates that root is the chapter's genuinely open question, and it is where the evidence grades earn their keep. From 1989 onward, George Stefano, with Cadet and Scharrer and a run of later collaborators, pursued a long, peer-reviewed program reporting opioid peptides and morphine-like activity in invertebrate tissue — mussel, leech, and immune cells — using immunoreactivity, chromatography and pharmacology; Laurent and colleagues reported related findings from leech ganglia in 2000. Against that stands one much newer result: the same 2020 hagfish paper ran a genome-wide search across invertebrate genomes and found no opioid receptor sequences and no opioid precursor analogues anywhere, despite deliberately looking. This does not prove the earlier data were artefacts on their own terms — an antibody that binds and a tissue that responds are real observations. It means that whatever those assays detected was very likely not a vertebrate-homologous opioid gene product. And the alternative readings are not hypothetical: morphine itself has been detected in hay, lettuce, human and cow milk, and commercial rodent feed, which is why the modern standard for claiming an animal makes its own opiate is isotope-labelled precursor tracing — watching the cell build the molecule — rather than finding the molecule present. Grade C, not D. This is a named dispute with data on both sides, not a bare hypothesis, and it is decided by a genome or not at all.

มีอะไรที่เป็นโอปิออยด์อยู่ก่อนรากนั้นหรือไม่ นี่คือคำถามเปิดจริงของบทนี้ และเป็นจุดที่เกรตของหลักฐานคุ้มค่าที่สุด ตั้งแต่ปี 1989 George Stefano ร่วมกับ Cadet และ Scharrer และผู้ร่วมงานรุ่นหลังอีกหลายคน ดำเนินโครงการวิจัยที่ผ่านการตรวจสอบโดยผู้ทรงคุณวุฒิมายาวนาน รายงานเปปไทด์โอปิออยด์และฤทธิ์คล้ายมอร์ฟินในเนื้อเยื่อสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง — หอยแมลงภู่ ปลิง และเซลล์ภูมิคุ้มกัน — ด้วยปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน โครมาโทกราฟี และเภสัชวิทยา Laurent และคณะรายงานผลที่เกี่ยวข้องจากปมประสาทปลิงในปี 2000 ผั่งตรงข้ามมีผลลัพธ์ที่ใหม่กว่ามากหนึ่งชิ้น งานแฮคฟิชปี 2020 ขึ้นเดียวกันค้นทั่วจีโนมของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังหลายชนิด และไม่พบลำดับตัวรับโอปิออยด์หรือสิ่งที่คล้ายสารตั้งต้นโอปิออยด์เลย ทั้งที่ตั้งใจหาโดยเฉพาะ ผลนี้ไม่ได้พิสูจน์ว่าข้อมูลรุ่นก่อนเป็นสิ่งประดิษฐ์ (artefact) ในตัวของมันเอง แอนติบอดีที่จับได้และเนื้อเยื่อที่ตอบสนองคือการสังเกตที่เกิดขึ้นจริง มันแปลว่าสิ่งที่การทดสอบเหล่านั้น

ตรวจพบ น่าจะไม่ใช่ผลผลิตของยีนโอปิออยด์ที่เป็นออร์โทล็อกกับสัตว์มีกระดูกสันหลัง และการอ่านทางเลือกก็ไม่ใช่เรื่องสมมุติ มอร์ฟิโนเองเคยถูกตรวจพบในหญ้าแห้ง ผักกาดหอม นมมนุษย์และนมวัว และอาหารสัตว์ฟันทะเขีงพาณิชย์ ด้วยเหตุนี้มาตรฐานสมัยใหม่สำหรับการอ้างว่าสัตว์สร้างโอปิเอตของตัวเอง จึงเป็นการติดตามสารตั้งต้นด้วยไอโซโทป (isotope-labelled precursor tracing) — ฝ้าดูเซลล์สร้างโมเลกุลขึ้นมา — ไม่ใช่แค่พบว่าโมเลกุลนั้นมีอยู่ ให้เกรด C ไม่ใช่ D นี่คือข้อพิพาทที่มีข้อและมีข้อมูลทั้งสองฝ่าย ไม่ใช่สมมุติฐานเปล่า และมันจะถูกตัดสินด้วยจีโนม หรือไม่ถูกตัดสินเลย

The human end of the system is less tidy than its genetics. Henning Boecker's team PET-scanned ten athletes before and after a two-hour run using a tracer that competes with the body's own opioids for receptor space; binding fell across prefrontal and orbitofrontal cortex, anterior cingulate, insula and temporoparietal regions, and the size of the fall tracked how euphoric each runner said he felt. That was the first direct image of runner's high in a living brain, and it mattered because the field's previous proxy — β -endorphin measured in blood — cannot demonstrate anything central, since peptides do not cross the blood-brain barrier efficiently. Then, in 2015, Fuss and colleagues found that in mice, blocking opioid receptors left running's anxiety- and pain-reducing effects essentially intact, while blocking cannabinoid receptors abolished them. The two results are not a direct contradiction — different species, and different halves of the phenomenon — but the popular single-molecule story does not survive meeting both. Runner's high is partly opioid at most.

ปลายทางฝั่งมนุษย์ของระบบนี้เป็นระเบียบน้อยกว่าฝั่งพันธุกรรม ทีมของ Henning Boecker ใช้ PET สแกนสมองนักกีฬาสิบคน ก่อนและหลังวิ่งสองชั่วโมง ด้วยสารติดตามที่แย่งพื้นที่ตัวรับกับโอปิออยด์ของร่างกายเอง การจับตัวลดลงทั่วคอร์เทกซ์ส่วนหน้าและออร์บิโทฟรอนทัล ซิงกูเลตด้านหน้า อินซูลา และบริเวณขมับ-ข้างขม่อม และขนาดของการลดลงไปด้วยกันกับระดับความเคลิบเคลิ้มที่นักวิ่งแต่ละคนรายงาน นั่นคือภาพตรงภาพแรกของ "runner's high" ในสมองที่มีชีวิต และมันสำคัญเพราะตัวแทนวัดผลแบบเดิมของวงการ — β -endorphin ที่วัดในเลือด — แสดงอะไรเกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลางไม่ได้ เปปไทด์ผ่านด่านกั้นเลือด-สมองได้ไม่ดึ๊ง จากในปี 2015 Fuss และคณะพบในหนูว่า การปิดกั้นตัวรับโอปิออยด์แทบไม่กระทบผลลดความวิตกกังวลและความเจ็บปวดจากการวิ่ง ขณะที่การปิดกั้นตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptor) ทำให้ผลเหล่านั้นหายไปหมด ผลสองชิ้นนี้ไม่ได้ขัดแย้งกันตรง ๆ — คนละสายพันธุ์ คนละครึ่งของปรากฏการณ์ — แต่เรื่องเล่าโมเลกุลเดียวที่คนนิยมอยู่ไม่รอดเมื่อเจอทั้งสองพร้อมกัน runner's high เป็นโอปิออยด์แค่บางส่วน อย่างมากที่สุดก็เท่านั้น

The one place the receptor's role in a human is unambiguous is stranger still. In 1978, Jon Levine, Newton Gordon and Howard Fields gave patients recovering from third-molar extraction an injection of saline described as possible pain relief. Those who reported it working were then given naloxone without being told, and their pain came back. Reported in The Lancet, it remains the cleanest demonstration that a person can manufacture analgesia from expectation alone, running it through the same receptors morphine occupies. That fits what the endogenous opioid system appears to be for. As Richard Bodnar's long-running review series frames it, analgesia is not a standing discount on pain — pain is useful, and an animal that could not feel it would not last — but a conditional override, triggered by stress, that lets an animal finish a fight or an escape and settle the bill afterwards.

จุดเดียวที่บทบาทของตัวรับในมนุษย์ชัดเจนไม่มีข้อกังขา กลับแปลกยิ่งกว่า ปี 1978 Jon Levine, Newton Gordon และ Howard Fields ฉีดน้ำเกลือให้ผู้ป่วยที่เพิ่งถอนฟันกรามซี่ที่สาม พร้อมบอกว่าอาจช่วยบรรเทาปวดได้ คนที่รายงานว่ามันได้ผลถูกฉีดยานาลอกโซนต่อโดยไม่บอก แล้วความเจ็บปวดกลับมา รายงานนี้ตีพิมพ์ใน The Lancet และยังคงเป็นการสาธิตที่สะอาดที่สุดว่าคนคนหนึ่งผลิตการระงับปวดขึ้นมาได้จากความคาดหวังเพียงอย่างเดียว ผ่านตัวรับตัวเดียวกับที่มอร์ฟินเข้าจับ นั่นตรงกับสิ่งที่ระบบโอปิออยด์ภายในร่างกายดูเหมือนจะมีไว้เพื่อ ชุดบทปริทัศน์ระยะยาวของ Richard Bodnar วางกรอบไว้ว่า การระงับปวดไม่ใช่ส่วนลดถาวรบนความเจ็บปวด — ความเจ็บปวดมีประโยชน์ สัตว์ที่ไม่รู้สึกเจ็บอยู่ได้ไม่นาน — แต่เป็นการยกเว้นแบบมีเงื่อนไข ความเครียดเป็นตัวจุด มันปล่อยให้สัตว์สู้จนจบหรือหนีจนรอด แล้วค่อยจ่ายบัญชีทีหลัง

The same pocket has a darker salience. Fentanyl is a synthetic molecule that clinical pharmacology places at roughly fifty to a hundred times morphine's potency at that receptor, precisely because of how efficiently it fits. The most recent finalised United States figures record 79,384 overdose deaths in 2024 against 105,007 the year before — an age-adjusted rate down 26.2 percent, the steepest single-year fall of the decade — with opioid-involved deaths dropping from 79,358 to 54,045 and the synthetic-opioid rate, fentanyl's category, down 35.6 percent: a real reversal in a crisis that is not over, and a figure worth re-checking against newer data before it is read as a trend. Naloxone is the thread running through the whole century: the radioactive probe that first tagged the receptor in 1973, the drug that took back a placebo's borrowed relief in 1978, and — under other names, at higher doses, carried now by paramedics and bystanders — the thing that can still displace a fentanyl molecule from a 550-million-year-old binding pocket fast enough to restart breathing.

ช่องจับเดียวกันนี้มีด้านมืด เฟนทานิล (fentanyl) คือโมเลกุลสังเคราะห์ที่เภสัชวิทยาคลินิกจัดว่าแรงกว่ามอร์ฟีนราวห้าสิบถึงหนึ่งร้อยเท่าที่ตัวรับตัวนั้น เหตุผลคือมันเข้าจับได้พอดีเป็นพิเศษ ตัวเลขสหรัฐฯ ล่าสุดที่สรุปแล้วบันทึกผู้เสียชีวิตจากการใช้ยาเกินขนาด 79,384 รายในปี 2024 เทียบกับ 105,007 รายในปีก่อนหน้า — อัตราปรับตามอายุลดลง 26.2 เปอร์เซ็นต์ การลดลงในปีเดียวที่ชันที่สุดในรอบทศวรรษ — ผู้เสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับโอปิออยด์ลดจาก 79,358 เหลือ 54,045 ราย และอัตราโอปิออยด์สังเคราะห์ หมวดของเฟนทานิล ลดลง 35.6 เปอร์เซ็นต์ นี่คือการพลิกกลับจริงในวิกฤตที่ยังไม่จบ และเป็นตัวเลขที่ควรตรวจสอบซ้ำกับข้อมูลใหม่นี้น่าอ่านว่าเป็นแนวโน้ม นาลอกโซนคือเส้นด้ายที่ร้อยทั้งศตวรรษ มันคือตัวตรวจวัดกัมมันตรังสีที่ติดฉลากตัวรับนี้ครั้งแรกในปี 1973 คือยาที่ทางการแพทย์ปวดที่ยาหลอกยืมไปคืนในปี 1978 และ — ในชื่ออื่น ในขนาดที่สูงขึ้น พกโดยหน่วยพยาบาลฉุกเฉินและคนทั่วไปในวันนี้ — คือสิ่งที่แย่งโมเลกุลเฟนทานิลออกจากช่องจับอายุ 550 ล้านปีได้เร็วพอให้การหายใจกลับมา

The honest standing is lopsided in an unusual way. The genetics are as solid as anything in this book — two independent kinds of evidence, chromosomal neighbourhoods and gene trees, agreeing with a functional receptor pulled from a living jawless fish, all pointing at one moment near the vertebrate root when four peptides and four receptors came into existence together. The behaviour is softer: analgesia is confirmed in mammals and inferred in everything older, reward has a floor but not a bottom, and the one claim that would break the whole frame — a real opioid gene in a snail or a worm — has a research program behind it and no genome to show for it. That is the shape of the ledger below, and it is the eighth and last of them. Every family in this book now carries its own dates, its own grades, and its own particular way of being wrong; what is left is to lay all eight side by side and read what the log itself says.

สถานะที่เชื่อถือของหลักฐานทั้งหมดเรียงในแบบที่ผิดปกติ ผังพันธุกรรมมั่นคงเท่ากับอะไรก็ตามในหนังสือเล่มนี้ — หลักฐานอิสระสองชนิด คือยานโครโมโซมและต้นไม้วิวัฒนาการของยีน สอดคล้องกับตัวรับที่ทำงานได้จริงที่ดึงออกมาจากปลาไร้ขากระดูกที่ยังมีชีวิต ทั้งหมดชี้ไปที่ช่วงเวลาเดียวใกล้รากของสัตว์มีกระดูกสันหลัง ตอนที่เปปไทด์สี่ตัวและตัวรับสี่ตัวเกิดขึ้นพร้อมกัน ผังพฤติกรรมนุ่มกว่านั้น การระงับปวดยืนยันแล้วในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และเป็นเพียงการอนุมานในทุกอย่างที่เก่ากว่านั้น รางวัล (reward) มีพื้นแต่ไม่มีกัน และข้ออ้างเดียวที่จะทำให้ลายรอบทั้งหมด — ยีนโอปิออยด์แท้ในหอยทากหรือหนอน — มีโครงการวิจัยหนุนหลัง แต่ไม่มีจีโนมมาแสดง นั่นคือรูปทรงของบันทึกด้านล่างนี้ และเป็นบันทึกลำดับที่แปดและลำดับสุดท้าย ทุกตระกูลในหนังสือเล่มนี้พกวันที่ของตัวเอง เกรดของตัวเอง และวิธีผิดพลาดเฉพาะตัวของตัวเองแล้ว ที่เหลือคือวางทั้งแปดเรียงเคียงกัน แล้วอ่านว่าบันทึกบอกอะไรด้วยตัวมันเอง

Commit Ledger

Commit Ledger

| Function | First commit | Grade | What would move the date |
|---|---|---|---| | Ancestral single-copy opioid precursor and receptor genes, before any duplication | Imprecise. Logically required before 2R, so older than ~550 Mya, possibly tied to the single chordate duplication at 600+ Mya; inferred from the shape of the paralog tree, not observed | D | A confirmed opioid precursor or receptor ortholog in an amphioxus, other cephalochordate, or tunicate genome | | Peptide-precursor quadruplication (POMC, PENK, PDYN, PNOC from one ancestor) | ~550 Mya, before the jawless-jawed vertebrate split; phylogeny plus synteny, cross-checked by gene presence in living cyclostomes. Three lineages from 2R, the fourth from a local duplication on the same timescale | A | A pre-vertebrate genome carrying more than one differentiated opioid precursor lineage | | Receptor quadruplication (MOR, DOR, KOR, NOP from one ancestor) | ~550 Mya, same window; synteny across 14+ co-duplicated gene families, plus phylogeny, plus a functional receptor sequenced from a living jawless fish | A | A cephalochordate or tunicate genome carrying two or more differentiated opioid-receptor paralogs | | Pain modulation (analgesia) as a behavioural role | Demonstrated directly in mammals from 1975; confirmed molecularly in hagfish MOR in vitro in 2020. No in vivo behavioural test spans the 550-Myr gap | B | A behavioural analgesia assay, not a binding assay, in a cyclostome or basal fish | | Reward and place-preference role | Lower bound ≥450 Mya from teleost conditioned place preference, the zebrafish result Vol. I's chapter on the vertebrate bargain already reported; direct human confirmation 2008 | B | An opioid reward-circuit assay in a cyclostome or invertebrate, cleanly separated from the dopamine system | | Nociceptin/NOP as a fourth, pharmacologically inverted paralog | Placed at the same ~550 Mya event by synteny; its function discovered twice independently in 1995 | A | Nociceptin shown to activate MOR, DOR or KOR, or to be naloxone-sensitive, under some physiological condition | | POMC's single-transcript, three-hormone architecture (ACTH, MSH, β -endorphin) | Opioid core tied to the single duplication at the chordate base, imprecise; melanocortin cassette elaborated further at 2R | B | A cephalochordate or tunicate POMC-like gene resolving the pre-duplication state directly | | **Contested: a protostome opioid precursor or receptor gene** | Claimed pre-2R, possibly >600 Mya, in molluscs and annelids, on immunoreactivity,

chromatography and pharmacology. Zero genomic confirmation in the most recent targeted search, 2020 | C | A confirmed protostome opioid precursor gene, verified by synteny or robust phylogeny rather than antibody staining |

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ | |---|---|---|---| | ยีนสารตั้งต้นโอปิออยด์และตัวรับสำเนาเดียวของบรรพบุรุษ ก่อนการเพิ่มจำนวนใด ๆ | ไม่แม่นยำ จำเป็นตามตรรกะต้องอยู่ก่อน 2R จึงเก่าแก่กว่า ~550 Mya อาจเชื่อมโยงกับการเพิ่มจำนวนครั้งเดียวในคอร์เดตที่ 600+ Mya; อนุมานจากรูปทรงของต้นไม้พาราล็อก ไม่ได้สังเกตโดยตรง | D | ออร์โทล็อกของสารตั้งต้นหรือตัวรับโอปิออยด์ที่ยืนยันแล้วในจีโนมของแอมฟิออกซัส เซฟาโลคอร์เดตอื่น หรือทูนิเคต | | การเพิ่มจำนวนสี่เท่าของสารตั้งต้นเปปไทด์ (POMC, PENK, PDYN, PNOC จากบรรพบุรุษเดียว) | ~550 Mya ก่อนจุดแยกสัตว์มีกระดูกสันหลังไร้ขากรรไกร-มีขากรรไกร; วิวัฒนาการเชิงพันธุกรรมบวกไขนเทนิตรวจสอบไขว้ด้วยการมีอยู่ของยีนในไฮโคลสโตมที่ยังมีชีวิตอยู่ สามสายมาจาก 2R สายที่สี่มาจากการเพิ่มจำนวนเฉพาะจุดในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน | A | จีโนมก่อนยุคสัตว์มีกระดูกสันหลังที่พกสายตระกูลสารตั้งต้นโอปิออยด์ที่แยกความชำนาญแล้วมากกว่าหนึ่งสาย | | การเพิ่มจำนวนสี่เท่าของตัวรับ (MOR, DOR, KOR, NOP จากบรรพบุรุษเดียว) | ~550 Mya ช่วงเวลาเดียวกัน; ไขนเทนิข้ามตระกูลยีนที่เพิ่มจำนวนรวมกันกว่า 14 ตระกูล บวกกับวิวัฒนาการเชิงพันธุกรรม บวกกับตัวรับที่ทำงานได้จริงซึ่งหาลำดับได้จากปลาไร้ขากรรไกรที่ยังมีชีวิตอยู่ | A | จีโนมของเซฟาโลคอร์เดตหรือทูนิเคตที่พกพาราล็อกตัวรับโอปิออยด์ที่แยกความชำนาญแล้วตั้งแต่สองตัวขึ้นไป | | การปรับความเจ็บปวด (การระงับปวด) ในฐานระบบประสาทเชิงพฤติกรรม | สาธิตโดยตรงในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมตั้งแต่ปี 1975; ยืนยันระดับโมเลกุลใน MOR ของแฮคพิชแบบ in vitro ในปี 2020 ยังไม่มีการทดสอบพฤติกรรมแบบ in vivo ที่ครอบคลุมช่วงห่าง 550 ล้านปี | B | การทดสอบการระงับปวดเชิงพฤติกรรม ไม่ใช่การทดสอบการจับตัว ในไฮโคลสโตมหรือปลาฐานราก | | บทบาทด้านรางวัลและการเลือกสถานที่ | ขอบล่าง ≥450 Mya จากการทดลองการเลือกสถานที่แบบมีเงื่อนไข (conditioned place preference) ในปลากระดูกแข็ง ซึ่งเป็นผลจากปลาชิบราฟิชที่บ่มหวาดด้วยข้อตกลงของสัตว์มีกระดูกสันหลังใน Vol. I รายงานไว้แล้ว; ยืนยันโดยตรงในมนุษย์ปี 2008 | B | การทดสอบวงจรรางวัลโอปิออยด์ในไฮโคลสโตมหรือสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง ที่แยกออกจากระบบโดปามีนได้อย่างชัดเจน | | โนซิเซปติน/NOP ในฐานพาราล็อกตัวรับที่สืบทอดกลับทางเมสซิงยา | วางไว้ที่

เหตุการณ์ ~550 Mya เดียวกันด้วยไฮเนที; หน้าที่ของมันถูกค้นพบสองครั้งโดยอิสระในปี 1995 | A | การแสดงให้เห็นว่าโนซิเซปตินกระตุ้น MOR, DOR หรือ KOR หรือไวต่อนาลอกโซนได้ ภายใต้สภาวะทางสรีรวิทยาบางอย่าง || โครงสร้างสารสื่อตัวเดียวสามฮอร์โมนของ POMC (ACTH, MSH, β -endorphin) | แกนโอปิออยด์ผูกกับการเพิ่มจำนวนครั้งเดียวที่ฐานคอร์เตต ไม่แม่นยำ; ตลับเมลาโนคอร์ดินถูกขยายเพิ่มเติมอีกที่ 2R | B | ยีนคล้าย POMC ในเซฟาโลคอร์เตตหรือทูนิเคตที่ไซสถานะก่อนการเพิ่มจำนวนได้โดยตรง | | ข้อโต้แย้ง: ยีนสารตั้งต้นหรือตัวรับโอปิออยด์ในโปรโตสโตม | อ้างว่ามีก่อน 2R อาจเก่ากว่า 600 Mya ในมอลลัสก์และแอนเนลิด อ้างอิงจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันโครมาโทกราฟี และเภสัชวิทยา ยังไม่มีการยืนยันทางจีโนมเลยในการค้นหาแบบเจาะจงล่าสุดปี 2020 | C | ยีนสารตั้งต้นโอปิออยด์ในโปรโตสโตมที่ยืนยันแล้ว ตรวจสอบด้วยไฮเนทีหรือวิวัฒนาการเชิงพันธุกรรมที่หนักแน่น ไม่ใช่การย้อมแอนติบอดี |

Overtuned if: a confirmed opioid precursor or receptor gene turns up in any protostome genome — mollusc, annelid or arthropod — verified by chromosomal synteny or robust phylogeny rather than by immunoreactivity, which would move this family's origin off the vertebrate root and rewrite every date above it.

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: พบยีนสารตั้งต้นหรือตัวรับโอปิออยด์ที่ยืนยันแล้วในจีโนมของโปรโตสโตมชนิดใดก็ตาม — มอลลัสก์ แอนเนลิด หรืออาร์โทรพอด — โดยตรวจสอบด้วยไฮเนทีของโครโมโซมหรือวิวัฒนาการเชิงพันธุกรรมที่หนักแน่น ไม่ใช่ด้วยปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน ผลนั้นจะย้ายจุดกำเนิดของตระกูลนี้ออกจากรากของสัตว์มีกระดูกสันหลัง และเขียนวันที่ทั้งหมดข้างต้นใหม่

Sources

Sources

- **1973** · Pert & Snyder, "Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue" — [Science](<https://www.science.org/doi/10.1126/science.179.4077.1011>) - **1975** · Hughes, Smith, Kosterlitz, Fothergill, Morgan, Morris, "Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity" — [Nature](<https://www.nature.com/articles/258577a0>) - **1978** · Levine, Gordon & Fields, "The Mechanism of Placebo Analgesia" — [The Lancet](<https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-67367892762-9/fulltext>) — year, venue, authors and finding confirmed; volume and page not independently verified for this chapter - **1979** · Goldstein, Tachibana, Lowney, Hunkapiller, Hood, "Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide" — [PNAS](<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.76.12.6666>) - **1989** · Stefano, Cadet & Scharrer, "Stimulatory effects of opioid neuropeptides on locomotory activity and conformational changes in invertebrate and human immunocytes" — PNAS; title, venue and year as indexed, volume, page and DOI not independently verified for this chapter - **1995** · Meunier et al., "Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor" — [Nature](<https://www.nature.com/articles/377532a0>) - **1995** · Reinscheid et al., independent report of the same peptide — [Science](<https://www.science.org/doi/10.1126/science.270.5237.792>); exact title not independently verified for this chapter - **2000** · Laurent et al., opioid-peptide findings in leech ganglia — [European Journal of Biochemistry](<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1432-1327.2000.01239.x>); exact title not independently verified for this chapter - **2008** · Boecker et al., "The Runner's High: Opioidergic Mechanisms in the Human Brain" — [Cerebral Cortex](<https://academic.oup.com/cercor/article/18/11/2523/291108>) - **2008** · Dreborg, Sundström, Larsson & Larhammar, "Evolution of vertebrate opioid receptors" — [PNAS](<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0805590105>) - **2010** · Sundström, Dreborg & Larhammar, "Concomitant Duplications of Opioid Peptide and Receptor Genes before the Origin of Jawed Vertebrates" — [PLOS ONE](<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0010512>) - **2011** · Does & Baron, "Evolution of POMC: origin, phylogeny, posttranslational processing, and the melanocortins" — [Annals of the New York Academy of Sciences](<https://>

nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2010.05928.x) - **2013** · Laux-Biehlmann, Mouheiche, Vériépe & Goumon, "Endogenous morphine and its metabolites in mammals: History, synthesis, localization and perspectives" — [Neuroscience](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452212011943) - **2015** · Fuss et al., on the cannabinoid dependence of a runner's high in mice — [PNAS](https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1514996112); exact title not independently verified for this chapter - **2018** · Bodnar, "Endogenous opiates and behavior: 2016" — [Peptides](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366859/) - **2020** · Huang, Taylor, Ghogha, Pribadi, Wang, Kim, Cahill, Coppola & Evans, "Genetic and functional analysis of a Pacific hagfish opioid system" — [Journal of Neuroscience Research](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/32830380/); published online 2020, carried in the journal's 2022 volume - **2026** · Garnett & Miniño, "Drug Overdose Deaths in the United States, 2023–2024" — [NCHS Data Brief 549, January 2026](https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db549.htm)

- **1973** · Pert & Snyder, "Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue" — [Science](https://www.science.org/doi/10.1126/science.179.4077.1011) - **1975** · Hughes, Smith, Kosterlitz, Fothergill, Morgan, Morris, "Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity" — [Nature](https://www.nature.com/articles/258577a0) - **1978** · Levine, Gordon & Fields, "The Mechanism of Placebo Analgesia" — [The Lancet](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-67367892762-9/fulltext) — year, venue, authors and finding confirmed; volume and page not independently verified for this chapter - **1979** · Goldstein, Tachibana, Lowney, Hunkapiller, Hood, "Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide" — [PNAS](https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.76.12.6666) - **1989** · Stefano, Cadet & Scharrer, "Stimulatory effects of opioid neuropeptides on locomotory activity and conformational changes in invertebrate and human immunocytes" — PNAS; title, venue and year as indexed, volume, page and DOI not independently verified for this chapter - **1995** · Meunier et al., "Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor"

— [Nature](<https://www.nature.com/articles/377532a0>) - **1995** · Reinscheid et al., independent report of the same peptide — [Science](<https://www.science.org/doi/10.1126/science.270.5237.792>); exact title not independently verified for this chapter - **2000** · Laurent et al., opioid-peptide findings in leech ganglia — [European Journal of Biochemistry](<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1432-1327.2000.01239.x>); exact title not independently verified for this chapter - **2008** · Boecker et al., "The Runner's High: Opioidergic Mechanisms in the Human Brain" — [Cerebral Cortex](<https://academic.oup.com/cercor/article/18/11/2523/291108>) - **2008** · Dreborg, Sundström, Larsson & Larhammar, "Evolution of vertebrate opioid receptors" — [PNAS](<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0805590105>) - **2010** · Sundström, Dreborg & Larhammar, "Concomitant Duplications of Opioid Peptide and Receptor Genes before the Origin of Jawed Vertebrates" — [PLOS ONE](<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010512>) - **2011** · Does & Baron, "Evolution of POMC: origin, phylogeny, posttranslational processing, and the melanocortins" — [Annals of the New York Academy of Sciences](<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2010.05928.x>) - **2013** · Laux-Biehlmann, Mouheiche, Vériépe & Goumon, "Endogenous morphine and its metabolites in mammals: History, synthesis, localization and perspectives" — [Neuroscience](<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452212011943>) - **2015** · Fuss et al., on the cannabinoid dependence of a runner's high in mice — [PNAS](<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1514996112>); exact title not independently verified for this chapter - **2018** · Bodnar, "Endogenous opiates and behavior: 2016" — [Peptides](<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366859/>) - **2020** · Huang, Taylor, Ghogha, Pribadi, Wang, Kim, Cahill, Coppola & Evans, "Genetic and functional analysis of a Pacific hagfish opioid system" — [Journal of Neuroscience Research](<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC32830380/>); published online 2020, carried in the journal's 2022 volume - **2026**

· Garnett & Miniño, "Drug Overdose Deaths in the United States, 2023–2024" —
[NCHS Data Brief 549, January 2026](<https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db549.htm>)

Reading the Whole Log

อ่านบันทึกคอมมิตทั้งหมด

Eight families, eight ledgers, sixty-odd rows of dated functions. Any engineer handed a repository like this one knows what to do next, and it is not to read another file. It is to squash the log — collapse every branch into one timeline and read the shape of the whole. Do that with this book's ledgers and something appears that no single chapter could show: the commits are not scattered. They cluster, in layers, and the layers tell a story none of the molecules tells alone.

แปดตระกูล แปดบัญชี รวมกันกว่าหกสิบแถวของฟังก์ชันที่ระบุวันที่แล้ว ขึ้นต่อไปไม่ใช่
เปิดอ่านอีกไฟล์หนึ่ง วิศวกรคนไหนที่ได้ repository แบบนี้มาอยู่ในมือย่อมรู้ดี ต้อง
squash log — ยุบทุก branch ให้เหลือไทม์ไลน์เดียว แล้วอ่านรูปทรงของทั้งหมด ทำ
แบบเดียวกันกับบัญชีของหนังสือเล่มนี้ แล้วสิ่งที่ไม่มีบทบาทเดียวแสดงให้เห็นได้จะ
ปรากฏขึ้น commit เหล่านี้ไม่ได้กระจายระจาย พวกมันจับกลุ่มกันเป็นชั้น และแต่ละชั้น
เล่าเรื่องที่ไม่มีโมเลกุลตัวใดเล่าได้ตามลำพัง

The bottom layer is metabolism, and it is almost as old as life. Before anything said glutamate, cells were glutamate: the glutamate/ α -ketoglutarate pair was moving nitrogen through metabolism before the last universal common ancestor, around four billion years ago, and histidine's biosynthetic pathway — the assembly line behind histamine — was complete on a similar schedule. GABA enters the same way, as a by-product of glutamate's own chemistry. The future vocabulary of the brain existed first as groceries.

ชั้นล่างสุดคือเมแทบอลิซึม และมันเก่าเกือบเท่าชีวิตเอง ก่อนที่สิ่งใดจะ พูด คำว่า กลูตาเมต เซลล์ คือ กลูตาเมตอยู่แล้ว คู่กลูตาเมต/แอลฟา-คีโตกลูตาเรต (α -ketoglutarate) ลำเลียงไนโตรเจนผ่านเมแทบอลิซึมมาตั้งแต่ก่อนบรรพบุรุษร่วมสากล สุดท้าย ราวสี่พันล้านปีก่อน วิถีชีวสังเคราะห์ของฮิสทีดิน — สายการผลิตเบื้องหลังฮิสตามีน — เสร็จสมบูรณ์ในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน GABA เข้ามาด้วยทางเดียวกัน คือเป็นผลพลอยได้จากเคมีของกลูตาเมตเอง คำศัพท์ของสมองในอนาคต ดำรงอยู่ก่อนในฐานะของซ้ำ

The next layer up is stranger: the sensors came before the signals. The protein architectures that would one day detect these molecules — the cys-loop fold behind the GABA and glycine receptors, the channel scaffold behind the glutamate receptors, the transporter fold that serotonin's reuptake pump still uses — all trace to bacteria, and none of them, at that depth, was doing the job it does in you. A resurrected ancestral receptor from the metabotropic family binds glutamate tightly despite predating any synapse that could have used the fact. The hardware was lying around for hundreds of millions of years before the software shipped. Chapter three met the sharpest version of this lesson: a sea anemone's thirty-seven "GABA receptors," seven of them cloned and tested, and not one answering to GABA. Homology names the scaffold. It does not name the word spoken through it.

ชั้นถัดขึ้นไปแปลกกว่า ตัวตรวจจับมาก่อนสัญญาณ โครงสร้างโปรตีนที่วันหนึ่งจะตรวจจับโมเลกุลเหล่านี้ — cys-loop fold เบื้องหลังตัวรับ GABA และไกลซีน, โครง scaffold ของช่องไอออนเบื้องหลังตัวรับกลูตาเมต, transporter fold ที่ปั๊มดูดกลับของเซโรโทนิน ยังใช้อยู่ — ทั้งหมดสืบย้อนไปถึงแบคทีเรีย และที่ความลึกนั้น ไม่มีสักตัวที่ทำหน้าที่แบบเดียวกับที่มันทำในตัวคุณ ตัวรับบรรพบุรุษจากตระกูลเมตาบอโทรปิกที่ถูกชุบชีวิตขึ้นใหม่ จับกลูตาเมตได้แน่น ทั้งที่มันมีอายุก่อนไซแนปส์ใดที่จะใช้ประโยชน์จากข้อเท็จจริงนั้นได้ ฮาร์ดแวร์วางอยู่เฉย ๆ หลายร้อยล้านปี ก่อนซอฟต์แวร์จะออกใช้งาน บทที่ 3 พบบทเรียนฉบับคมที่สุดของเรื่องนี้ "ตัวรับ GABA" 37 ตัวของดอกไม้ทะเล เจ็ดตัวในนั้นถูกโคลนและทดสอบ ไม่มีสักตัวตอบสนองต่อ GABA ความเป็นเนื้อเดียวกันทางวิวัฒนาการ (homology) เรียกชื่อโครงได้ แต่ไม่ได้เรียกชื่อคำที่พูดผ่านโครงนั้น

Then comes the great consolidation. In the window where animals arise and radiate — crown Metazoa somewhere between 650 and 834 million years ago, the bilaterian ancestor inside 600 to 760 — the scaffolds acquire their modern meanings, and they do it nearly all at once. The glutamate-receptor family radiates into its four subfamilies. The vesicular packaging that makes glutamate a sent signal rather than an ambient one dates to the same floor. The amine dictionary — the receptor families for dopamine, noradrenaline and its twin octopamine, the serotonin radiation — assembles by the bilaterian ancestor on the 2023 comparative genomics, though a 2026 deorphanization result would tug the monoamines a floor lower, and that dispute is live. Nearly every family chapter in this book leans on the same dating anchor there: the protostome–deuterostome split, which molecular clocks put at 642–761 million years and fossil calibration at about 558–575. Half the ledgers in this book wobble by a hundred million years on that one disagreement, and the honest reading is not to average it away but to say it plainly: the whole middle of the log is dated in rocks-versus-clocks stereo.

จากนั้นคือการรวมศูนย์ครั้งใหญ่ในหน้าต่างเวลาที่สัตว์กำเนิดและแผ่รังสีออกไป — มงกุฎกลุ่มสัตว์ (crown Metazoa) ราว 650 ถึง 834 ล้านปีก่อน บรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน (bilaterian) ในช่วง 600 ถึง 760 ล้านปีก่อน — โครงเหล่านี้ได้รับความหมายแบบสมัยใหม่ และได้เกือบพร้อมกันทั้งหมด ตระกูลตัวรับกลูตาเมตแผ่ออกเป็นสี่ตระกูลย่อย ระบบบรรจุแบบเวสิเคิล (vesicular packaging) ที่ทำให้กลูตาเมตเป็นสัญญาณที่ถูกส่งออกไป ไม่ใช่แค่ลอยอยู่ทั่วไป มีอายุอยู่ในชั้นเดียวกัน พจนานุกรมของกลุ่มเอมีน (amine dictionary) — ตระกูลตัวรับของโดปามีน, นอร์อะดรีนาลีนและออกโทพามีนคู่แฝดของมัน, การแผ่รังสีของเซโรโทนิน — ประกอบตัวเสร็จภายในยุคบรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน ตามจีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบปี 2023 แต่ผลการหาคู่ตัวรับ (deorphanization) ปี 2026 ขึ้นหนึ่งดิงกลุ่มโมโนอะมีนให้ต่ำลงอีกหนึ่งชั้น และข้อโต้แย้งนั้นยังไม่ยุติ แทบทุกบทตระกูลในหนังสือเล่มนี้พึ่งจุดยึดเวลาเดียวกันตรงนี้ คือจุดแยกโพรโทสโตม–ดีวเทอโรสโตม (protostome–deuterostome split) นาฬิกาโมเลกุลวางไว้ที่ 642–761 ล้านปี การเทียบมาตรด้วยฟอสซิลวางไว้ที่ราว 558–575 ล้านปี ครึ่งหนึ่งของบัญชีในเล่มนี้แกว่งไปหนึ่งร้อยล้านปีจากความเห็นไม่ตรงกันจุดเดียวนั้น วิธีอ่านที่ชื่อตรงไม่ใช่เฉลี่ยมันทิ้ง แต่พูดตรง ๆ ว่าใจกลางทั้งหมดของ log นี้ถูกระบุวันที่แบบสเตอร์ไอโอ คือจากหินและจากนาฬิกาพร้อมกันเสมอ

The fourth layer is the loudest event in the file. Around 550 to 450 million years ago, at the root of the vertebrates, two rounds of whole-genome duplication — 2R, the largest single commit in the log — copied the entire codebase twice, and the signalling systems kept the copies. The opioid system arrives wholesale here: four precursor genes and four receptors from one ancestral pair each, graded A on synteny and phylogeny together. The dopamine receptor inventory quadruples. The vasopressin-like ancestral peptide forks into vasopressin and oxytocin. The trace-amine receptors appear, the histamine H3/H4 pair splits, a sympathetic nervous system is wired down the trunk of something lamprey-shaped. Vertebrates did not invent new words. They duplicated the dictionary and let the copies drift into new meanings — and then, a hundred million years after noradrenaline, came the log's most instructive latecomer: adrenaline, whose synthesizing enzyme the jawless fishes never received. The scream travels down wiring far older than itself.

ชั้นที่สี่คือเหตุการณ์ที่ดังที่สุดในไฟล์ ราว 550 ถึง 450 ล้านปีก่อน ที่รากของสัตว์มีกระดูกสันหลัง จีโนมทั้งชุดถูกเพิ่มจำนวน (WGD) สองรอบ — 2R คือ commit เดียวที่ใหญ่ที่สุดใน log นี้ — โค้ดเบสทั้งชุดถูกคัดลอกซ้ำสองครั้ง และระบบสัญญาณเก็บสำเนาไว้ทั้งหมด ระบบโอปิออยด์มาถึงยุคตรงจุดนี้ ยืนตั้งต้นสี่ตัวและตัวรับสี่ตัว แต่ละชุดมาจากคู่บรรพบุรุษคู่เดียว ได้เกรด A จาก synteny และไฟโลจีเนติกส์ประกอบกัน คลังตัวรับโดปามีนเพิ่มเป็นสี่เท่า เปปไทด์บรรพบุรุษคล้ายวาโซเพรสซินแยกเป็นวาโซเพรสซินและออกซิโทซิน ตัวรับเอมีนร่องรอย (trace-amine) ปรากฏขึ้น คู่อิสตามีน H3/H4 แยกจากกัน ระบบประสาทซิมพาเทติกถูกเดินสายลงตามลำตัวของสิ่งมีชีวิตรูปร่างคล้ายปลาแลมเพรย์ สัตว์มีกระดูกสันหลังไม่ได้ประดิษฐ์คำใหม่ พวกมันคัดลอกพจนานุกรม แล้วปล่อยให้สำเนาเลื่อนไหลไปสู่ความหมายใหม่ — และหนึ่งร้อยล้านปีหลังนอร์อะดรีนาลีน ผู้มาทีหลังที่ทับทเรียนมากที่สุดของ log นี้ก็มาถึง อะดรีนาลีน เอนไซม์สังเคราะห์ของมันไม่เคยไปถึงปลาไม่มีขากรรไกร (jawless fishes) เสียงกรีดร้องเดินทางผ่านสายไฟที่เก่ากว่าตัวมันเองมาก

The shape of certainty

รูปทรงของความแน่นอน

Squash the log a different way — by grade instead of by date — and a second pattern appears, and it is the one this book most wants you to take away. The A's and B's live at the bottom of the stack. The C's and D's live at the top. The pre-LUCA metabolic commits are the best-evidenced rows in the book; the receptor-family consolidations run solid B; and then, as the functions climb toward the ones that made these molecules famous — wanting, mood, trust, wakefulness — the grades thin out to D or to the ledgers' most honest entry of all, *undatable as stated*. Dopamine's reward-prediction computation has no confirmed date below the teleosts. Serotonin's mood-relevant role is a mechanism question wearing a timing question's clothes. Oxytocin's trust effect may not replicate at all. The pattern is not an accident of laziness; it is structural. Gene trees date parts. Behaviour is a performance of many parts, and performances leave no synteny. The log records what was written, not what it has come to mean — and the meanings, the layer we name the molecules for, are the least datable thing about them.

Squash log อีกแบบหนึ่ง — แยกตามเกรดแทนวันที่ — แล้วรูปแบบที่สองจะปรากฏ และนี่คือรูปแบบที่หนังสือเล่มนี้อยากให้คุณจำมากที่สุด เกรด A และ B อยู่กันกองซ้อน เกรด C และ D อยู่บนยอด commit ด้านเมแทบอลิซึมยุคก่อน LUCA คือแถวที่หลักฐานแน่นที่สุดในเล่ม การรวมศูนย์ของตระกูลตัวรับอยู่ที่เกรด B อย่างมั่นคง แล้วเมื่อฟังก์ชันไต่ขึ้นไปสู่สิ่งที่ทำให้โมเลกุลเหล่านี้มีชื่อเสียง — ความอยาก อารมณ์ ความไว้วางใจ ความตื่นตัว — เกรดบางลงเหลือ D หรือกลายเป็นรายการที่เชื่อถือตรงที่สุดในบัญชี คือ ระบุวันที่ไม่ได้ตามที่ระบุไว้ การคำนวณค่าคลาดเคลื่อนการทำนายรางวัลของโดปามีน ไม่มีวันที่ยืนยันได้ต่ำกว่าระดับปลาเทเลออสต์ บทบาทด้านอารมณ์ของเซโรโทนินเป็นคำถามเชิงกลไกที่สวามิเถิดคำถามเชิงเวลา ผลด้านความไว้วางใจของออกซิโทซินอาจทำซ้ำไม่ได้เลย รูปแบบนี้ไม่ใช่อุบัติเหตุจากความเกียจคร้าน มันเป็นเรื่องโครงสร้าง แผนภูมิยีนระบุวันที่ให้ชิ้นส่วนพฤติกรรมคือการแสดงของชิ้นส่วนจำนวนมาก และการแสดงไม่ทิ้ง synteny ไว้ log บันทึกว่าอะไรถูกเขียนขึ้น ไม่ใช่ว่ามันมาหมายถึงอะไร — และความหมาย ชั้นที่เราใช้ตั้งชื่อโมเลกุลเหล่านี้ตามมัน คือสิ่งที่ระบุวันที่ได้ยากที่สุดในทุกอย่างเกี่ยวกับพวกมัน

One family sits outside every layer, on purpose. Histamine's receptor scaffolds are ancient, but the binding of histamine itself was acquired convergently, at least three times, and its synthesizing enzyme exists as two unrelated families still being traded between bacteria by horizontal transfer. That is the control group: what a signalling molecule looks like when its history is *not* frozen — patchy, re-invented, borrowed. Its existence is what makes the rest of the cast remarkable. Reinvention is clearly possible. The frozen families are frozen anyway.

มีตระกูลเดียวที่ยืนนอกทุกชั้น และเป็นแบบนั้นโดยตั้งใจ โครงตัวรับของฮิสตามีนเก่าแก่ แต่การจับกับฮิสตามีนเองถูกได้มาแบบเบนเข้าหากัน (convergent) อย่างน้อยสามครั้ง และเอนไซม์สังเคราะห์ของมันมีอยู่เป็นสองตระกูลที่ไม่เกี่ยวข้องกัน ทั้งสองยังถูก แลกเปลี่ยนระหว่างแบคทีเรียด้วยการถ่ายถอดยีนตามแนวราบอยู่จนถึงทุกวันนี้ นั่นคือ กลุ่มควบคุม (control group) คือหน้าตาของโมเลกุลสัญญาณเมื่อประวัติศาสตร์ของมัน ไม่ได้ ถูกแช่แข็ง — เป็นหย่อม ๆ ถูกประดิษฐ์ซ้ำ ถูกยืมมา การมีอยู่ของมันคือสิ่งที่ทำให้นักแสดงที่เหลือโอดแค้นขึ้นมา การประดิษฐ์ซ้ำเป็นไปได้ชัดเจน ตระกูลที่ถูกแช่แข็งก็ยิ่ง ถูกแช่แข็งอยู่ดี

So the squashed log reads, bottom to top: groceries, then sensors, then packaging, then a dictionary, then a duplication that quadrupled it, then — undated, undatable, and most recent wherever it can be dated at all — everything we actually named the molecules for. Nothing in the stack was invented for a brain. The brain is the newest consumer of an API that was already old when the first neuron fired.

log ที่ squash แล้วจึงอ่านจากล่างขึ้นบนได้ดังนี้ ของซ้ำ แล้วตัวตรวจจับ แล้วระบบบรรจุ แล้วพจนานุกรม แล้วการเพิ่มจำนวนที่ทำให้มันเป็นสี่เท่า แล้ว — ไม่ระบุวันที่ ระบุวันที่ ไม่ได้ และเป็นของล่าสุดในทุกจุดที่พอระบุวันที่ได้ — คือทุกสิ่งที่เราตั้งชื่อโมเลกุลเหล่านั้นตามมันจริง ๆ ไม่มีสิ่งใดในกองซ้อนนี้ถูกประดิษฐ์เพื่อสมอง สมองคือผู้ใช้รายการล่าสุดของ API ที่เก่าอยู่แล้วตั้งแต่ก่อนเซลล์ประสาทเซลล์แรกจะยิงสัญญาณ

The log now says, as well as evidence can, *when* each line of the code was written. It cannot say why the file looks like this — why these eight, and not eight others; why nothing was ever rewritten. That question has three competing answers, and they are the last chapter's whole business.

log บอกได้แล้ว เท่าที่หลักฐานจะบอกได้ ว่าแต่ละบรรทัดของโค้ดถูกเขียน เมื่อไร มันบอกไม่ได้ว่าทำไมไฟล์นี้จึงมีหน้าตาแบบนี้ — ทำไมเป็นแปดตัวนี้ ไม่ใช่แปดตัวอื่น ทำไมไม่เคยมีอะไรถูกเขียนทับใหม่ คำถามนั้นมีคำตอบแข่งกันอยู่สามข้อ และนั่นคือธุระทั้งหมดของบทสุดท้าย

| Layer | What landed | When | Told in | |---|---|---|---| | Metabolites | Glutamate as nitrogen hub; histidine pathway; GABA as by-product | ~4–3.5 Gya, pre-LUCA | 02, 03, 07 | | Sensors | Cys-loop, channel and transporter scaffolds — in bacteria, jobs unassigned | Pre-animal, mostly undatable nodes | 02, 03, 04 | | Meanings | Receptor families radiate; vesicular packaging; the amine dictionary | ~650–560 Mya, animal-to-bilaterian floors | 02–06 | | The great copy | 2R: opioid system whole; OT/VP fork; receptor inventories quadruple; sympathetic chain | ~560–450 Mya | 05, 06, 07, 08, 09 | | The latecomer | Adrenaline (PNMT, jawed vertebrates only) | ~450 Mya | 06 | | The famous jobs | Wanting, mood, trust, wakefulness, analgesia-as-experienced | Mostly undated or undatable; graded C/D throughout | 04, 05, 08, 09 |

| ชั้น | สิ่งที่เกิดขึ้น | เมื่อไร | เล่าไว้ในบท | |---|---|---|---| | เมแทบอลิต์ | กลูตาเมตในฐานะศูนย์กลางไนโตรเจน; วิถีฮิสทีดิน; GABA ในฐานะผลพลอยได้ | ~4–3.5 Gya ก่อน LUCA | 02, 03, 07 | | ตัวตรวจจับ | โครง cys-loop, ช่องไอออน และ transporter — อยู่ในแบคทีเรีย ยังไม่มีหน้าที่กำหนด | ก่อนยุคสัตว์ ส่วนใหญ่เป็นจุดที่ระบุวันที่ไม่ได้ | 02, 03, 04 | | ความหมาย | ตระกูลตัวรับแอดรีนาลีน; ระบบบรรจุแบบเวสิเคิล; พจนานุกรมกลุ่มเอมีน | ~650–560 Mya, ช่วงพ้นจากยุคสัตว์ถึงยุคบรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน | 02–06 | | การคัดลอกครั้งใหญ่ | 2R: ระบบโอปิออยด์ทั้งชุด; การแยกสาขา OT/VP; คลังตัวรับเพิ่มเป็นสี่เท่า; สายประสาทซิมพาเทติก | ~560–450 Mya | 05, 06, 07, 08, 09 | | ผู้มาทีหลัง | อะดรีนาลีน (PNMT พบเฉพาะสัตว์มีกระดูกสันหลังที่มีขากรรไกร) | ~450 Mya | 06 | | งานที่มีชื่อเสียง | ความอยาก, อารมณ์, ความไวใจ, ความตื่นตัว, การระงับปวดตามที่รับรู้ได้ | ส่วนใหญ่ไม่ระบุวันที่หรือระบุไม่ได้; ได้เกรด C/D ตลอดทั้งแถว | 04, 05, 08, 09 |

Overtured if: the middle of the stack slides — if the placozoan and ctenophore deorphanization programs now under way land amine-specific receptors below the bilaterian line, the dictionary layer drops a floor, and the tidy sequence of scaffold-then-meaning loses its cleanest examples.

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: ใจกลางของกองซ้อนเลื่อน — หากโครงการหาคู่ตัวรับ (deorphanization) ในพลาโคซัวและซีทีโนฟอร์ที่กำลังดำเนินอยู่ พบตัวรับที่จำเพาะต่อ เอมีนอยู่ต่ำกว่าเส้นบรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน ชั้นพจนานุกรมจะร่วงลงอีกหนึ่งชั้น และลำดับที่เรียบร้อยของ "โครงก่อน ความหมายทีหลัง" จะเสียตัวอย่างที่ชัดที่สุดของมันไป

Sources

Sources

- **2015** · dos Reis, Thawornwattana, Angelis et al., "Uncertainty in the timing of origin of animals and the limits of precision in molecular timescales" — [Current Biology](<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.066>) (via Vol. I, ch. 09 — the anchor behind every animal-layer date above) - **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications](<https://doi.org/10.1038/s41467-023-39030-2>) - **2024** · Moody, Álvarez-Carretero, Mahendrarajah et al., "The nature of the last universal common ancestor and its impact on the early Earth system" — [Nature Ecology & Evolution](<https://www.nature.com/articles/s41559-024-02461-1>) (via Vol. I) - **2024** · Edens, Stundl, Urrutia & Bronner, "Neural crest origin of sympathetic neurons at the dawn of vertebrates" — [Nature](<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07297-0>) - Every row of the squashed log above compresses rows from the chapter ledgers, which carry the full sourcing; no date appears here that a family chapter does not source.

- **2015** · dos Reis, Thawornwattana, Angelis et al., "Uncertainty in the timing of origin of animals and the limits of precision in molecular timescales" — [Current Biology](<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.066>) (ผ่าน Vol. I บทที่ 09 — จุดยึดเบื้องหลังวันที่ทุกจุดในชั้นสัตว์ข้างต้น) - **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications](<https://doi.org/10.1038/s41467-023-39030-2>) - **2024** · Moody, Álvarez-Carretero, Mahendrarajah et al., "The nature of the last universal common ancestor and its impact on the early Earth system" — [Nature Ecology & Evolution](<https://www.nature.com/articles/s41559-024-02461-1>) (ผ่าน Vol. I) - **2024** · Edens, Stundl, Urrutia & Bronner, "Neural crest origin of sympathetic neurons at the dawn of vertebrates" — [Nature](<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07297-0>) - ทุกแถวของ log ที่ squash แล้วข้างต้น สรุปรย่อมาจากแถวต่างๆ ในบัญชีของแต่ละบท ซึ่งมีการอ้างอิงแหล่งที่มาครบถ้วน ไม่มีวันที่ใดปรากฏอยู่ที่นี้ ที่บทตระกูลใดบทหนึ่งไม่ได้อ้างอิงไว้

Why These Molecules

ทำไมต้องโมเลกุลเหล่านี้

Run the morning again. The alarm at 6:12, and the histamine that answers it is riding a receptor scaffold older than the bilaterian line, though the wake-up job itself has no date outside mammals. The want of coffee arrives on receptors quadrupled 450 million years ago, doing a computation nobody has caught below the teleost fishes. The nick on your chin closes with serotonin moved by a transporter whose protein fold worked in bacteria. The fish sauce at breakfast presses on the taste side of a molecule that was moving nitrogen through metabolism four billion years back; the truck that runs the light is answered by noradrenaline through a system wired at the base of the vertebrates, with adrenaline — a hundred million years younger — arriving second; the sneeze at the gate is the control group, working a binding site invented at least three separate times; the text from someone you love lands on the derived copy of a vasopressin-like original; and the toe that stopped hurting stopped, in whatever part, through a system that shipped whole in the great duplication. Same morning. Now every moment wears a date and a grade. One question is left standing, and it is the deepest one: *why these?* Why is the inventory made of these eight families — and why, across six hundred million years in which everything else about animals was rebuilt again and again, was the inventory never replaced?

ไล่เช้าวันนั้นซ้ำอีกรอบ นาฬิกาปลุกดังที่ 6:12 น. ฮิสตามีนที่ตอบมันขึ้นอยู่กับโครงตัวรับที่เก่ากว่าเส้นบรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน (bilaterian) แต่หน้าที่ปลุกให้ตื่นเองยังไม่มีวันที่ระบุได้นอกกลุ่มสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ความอยากกาแฟมาถึงบนตัวรับที่เพิ่มเป็นสี่เท่าเมื่อ 450 ล้านปีก่อน และทำการคำนวณที่ไม่มีใครจับได้ต่ำกว่าระดับปลาเทเลออสต์ แผลที่คางสมานด้วยเซโรโทนิน เคลื่อนย้ายโดยตัวลำเลียงที่ fold ของโปรตีนเคยทำงานในแบคทีเรียมาก่อน น้ำปลาบนโต๊ะอาหารเข้ากดลงบนด้านรสชาติของโมเลกุลที่ลำเลียงไนโตรเจนผ่านเมแทบอลิซึมมาตั้งแต่สี่พันล้านปีก่อน รถบรรทุกที่ฟ้าไฟแดงถูกตอบด้วยนอร์อะดรีนาลีน ผ่านระบบที่เดินสายไว้ตั้งแต่ฐานรากของสัตว์มีกระดูกสันหลัง ส่วนอะดรีนาลีน — อ่อนวัยกว่าหนึ่งร้อยล้านปี — มาถึงเป็นลำดับที่สอง เสียงจามที่ประตูดคือกลุ่มควบคุม (control group) ทำงานบนตำแหน่งจับที่ถูกประดิษฐ์ขึ้นแยกกันอย่างน้อยสามครั้ง ข้อความจากคนที่คุณรักตกลงบนสำเนาที่แตกแขนงมาจากต้นแบบคล้ายวาโซเพรสซิน และนิ้วเท้าที่หยาบปวด หายไปไม่มากนักน้อยผ่านระบบที่มาถึงครบชุดในการเพิ่มจำนวนครั้งใหญ่ เข้าเดียวกัน ตอนนี้ทุกช่วงเวลามีวันที่และเกรดกำกับ เหลือคำถามเดียว

ที่ยังยืนอยู่ และเป็นคำถามที่ลึกที่สุด ทำไมต้องเป็นตัวเหล่านี้? ทำไมคลังโมเลกุลจึงประกอบด้วยแปดตระกูลนี้ — และทำไมตลอดหกหรือล้านปี ที่ทุกอย่างอื่นของสัตว์ถูกสร้างใหม่ซ้ำแล้วซ้ำเล่า คลังนี้จึงไม่เคยถูกแทนที่เลย

Chapter one left three answers on the table. The chemical-constraint answer: there was never a choice — the cast is what amino-acid chemistry offered cheaply, and no other store was open. The frozen-accident answer, Crick's phrase borrowed from Vol. I's account of the genetic code: the assignments were arbitrary, and then a thousand dependencies made them permanent. The selection answer: the cast is still here because it kept winning. The temptation is to crown one. The evidence, laid out ledger by ledger, does something more interesting: it hands each hypothesis a different layer of the stack.

บทที่ 1 ทั้งคำตอบไว้บนโต๊ะสามข้อ ข้อแรก ข้อจำกัดทางเคมี ไม่เคยมีทางเลือกตั้งแต่ต้น นักแสดงชุดนี้คือสิ่งที่เคมีของกรดอะมิโนหยิบยื่นไว้ในราคาถูก และไม่มีร้านอื่นเปิดขาย ข้อสอง อุบัติเหตุที่ถูกแช่แข็ง (frozen accident) วลีของ Crick ที่ยืมมาจากเรื่องรหัสพันธุกรรมใน Vol. I การกำหนดหน้าที่เป็นไปตามอำเภอใจ แล้วการพึ่งพากันนับพันจุดก็ทำให้มันถาวร ข้อสาม การคัดเลือก นักแสดงชุดนี้ยังอยู่เพราะมันชนะมาตลอด สิ่งที่ยั่วใจคือสวมมงกุฎให้ข้อใดข้อหนึ่ง แต่หลักฐานที่วางเรียงทีละบัญชีทำสิ่งที่น่าสนใจกว่านั้น มันมอบชั้นที่ต่างกันของกองซ้อนให้แก่ละสมมติฐาน

Constraint owns the bottom. It is no accident that the brain's principal words are glutamate, its own decarboxylation product GABA, and a handful of amines that are each one or two cheap enzymatic steps from an amino acid the cell already stockpiles. The "go" signal is the busiest metabolite in nitrogen chemistry; the "stop" signal is what you get when you snip one carboxyl group off "go." Serotonin is a modified tryptophan, the catecholamines are a production line run on tyrosine, histamine is histidine minus the same group GABA lost. Even the bonding peptides obey a structural budget: nine amino acids in a ring, a shape so constrained that one substitution separates the water-balance hormone from the one in the labor-ward drip. Chemistry proposed a short menu, and everything on the menu got used. Where the constraint story runs out is exactly where the ledgers' grades are strongest: it explains the cast, and explains nothing about the casting.

ข้อจำกัดทางเคมีครองชั้นล่างสุด คำหลักของสมองคือกลูตาเมต, GABA ที่เป็นผลผลิตจากการดีคาร์บอกซิเลชันของกลูตาเมตเอง และเอมีนอีกหยิบมือที่แต่ละตัวห่างจากกรดอะมิโนที่เซลล์สะสมไว้อยู่แล้วเพียงหนึ่งหรือสองขั้นของเอนไซม์ราคาถูก นี่ไม่ใช่เรื่องบังเอิญ สัญญาณ "ไป" คือเมแทบอลไลต์ที่ยุงที่สุดในเคมีไนโตรเจน สัญญาณ "หยุด" คือสิ่งที่ได้เมื่อตัดหมู่คาร์บอกซิลออกจาก "ไป" หนึ่งหมู่ เซโรโทนินคือทริปโตเฟนที่ถูกดัดแปลงกลุ่มคาเทโคลามีนคือสายการผลิตที่เดินเครื่องด้วยไทโรซีน ฮิสตามีนคือฮิสทิดีนที่ถูกตัดหมู่เดียวกับที่ GABA เสียไป แม้แต่เปปไทด์แห่งการผูกพันก็อยู่ใต้งบประมาณเชิงโครงสร้าง กรดอะมิโนเก้าตัวเรียงเป็นวง รูปทรงถูกจำกัดจนการแทนที่ตำแหน่งเดียวแยกฮอร์โมนควบคุมสมดุลน้ำออกจากฮอร์โมนในน้ำเกลือหยดของห้องคลอด เคมีเสนอเมนูสั้น ๆ มาชุดหนึ่ง แล้วทุกอย่างในเมนูถูกใช้จนหมด เรื่องเล่าแบบข้อจำกัดหมดแรงตรงจุดที่เกรดในบัญชีต่าง ๆ แข็งแกร่งที่สุดพอดี มันอธิบาย นักแสดง ได้ แต่ไม่อธิบายอะไรเลยเกี่ยวกับ การคัดเลือกนักแสดง (casting)

The casting — which molecule got which job — is where the accident froze. Nothing about an indoleamine makes it a thermostat rather than an alarm; nothing about a catecholamine makes it wanting rather than rank. The proof is the book's cleanest natural experiment, met in chapter six: noradrenaline and octopamine, chemical near-twins built by one enzyme lineage, running the *same* alarm brief in two halves of the animal kingdom for six hundred million years — the protostomes locked onto one, the deuterostomes onto the other, and neither side ever switched. Two frozen answers to one question, standing side by side since the bilaterian ancestor. That is not constraint, because chemistry offered both to everyone. It is not ongoing selection choosing a winner, because in six hundred million years no winner was chosen. It is what an accident looks like after it freezes: arbitrary, then load-bearing, then permanent.

การคัดเลือกนักแสดง — โมเลกุลตัวไหนได้หน้าที่ไหน — คือจุดที่อุบัติเหตุแช่แข็งตัวลง ไม่มีอะไรในอินโดลามีนที่ทำให้มันต้องเป็นเทอร์โมสแตทแทนสัญญาณเตือนภัย ไม่มีอะไรในคาเทโคลามีนที่ทำให้มันต้องเป็นความอยากแทนลำดับขั้นทางสังคม หลักฐานคือการทดลองโดยธรรมชาติที่สะอาดที่สุดของหนังสือเล่มนี้ พบในบทที่ 6 นอร์อะดรีนาลีนกับออกโทพามีน คู่แฝดทางเคมีที่สร้างจากสายเอนไซม์เดียวกัน ทำหน้าที่สัญญาณเตือนภัยเดียวกัน ในอาณาจักรสัตว์สองซีกมาหกร้อยล้านปี — โพรโทสโตมล็อกกับตัวหนึ่ง ดิวเทอโรสโตมล็อกกับอีกตัว และไม่มีฝั่งไหนเคยสลับ คำตอบที่ถูกแช่แข็งสองคำตอบสำหรับคำถามเดียว ยืนเคียงกันมาตั้งแต่บรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน นี่ไม่ใช่ข้อจำกัดทางเคมี เพราะเคมีมอบทั้งสองตัวเลือกให้ทุกฝ่าย ไม่ใช่การคัดเลือกที่ยังค้นหาผู้ชนะ เพราะตลอดหกร้อยล้านปีไม่มีผู้ชนะถูกเลือกเลย นี่คือน้ำตาของอุบัติเหตุหลังแช่แข็งตามอำเภอใจก่อน แล้วแบกรับภาระ แล้วถาวร

What the control group proves

สิ่งที่กลุ่มควบคุมพิสูจน์

Selection's share is subtler, and histamine is what makes it visible. The control group proves that the freeze is not a law of nature. Binding sites for histamine were re-invented at least three times; bacterial synthesizing enzymes are still being traded laterally today; the system is a patchwork, and it works. Reinvention is chemically possible and evolutionarily survivable — which means the seven frozen families are not frozen because change is impossible. They persist either because every mutant that tampered lost (selection standing guard over the accident), or because the dependency web priced tampering out entirely (the frozen accident's own logic). The ledgers cannot fully separate those two, and this book will not pretend they can. What the ledgers do show is selection working the *edges* of the frozen core: duplicated receptor inventories retained and specialised after 2R, four opioid systems kept where one might have done, an analgesia circuit whose fight-through-the-injury logic is as close to an adaptive story as anything in the book. The core froze; the copies were groomed.

ส่วนแบ่งของการคัดเลือกละเอียดกว่านั้น และฮิสตามีนคือสิ่งที่ทำให้มองเห็นได้ กลุ่มควบคุมพิสูจน์ว่าการแข่งขันไม่ใช่กฎธรรมชาติ ตำแหน่งจับของฮิสตามีนถูกประดิษฐ์ใหม่ออย่างน้อยสามครั้ง เอนไซม์สังเคราะห์จากแบคทีเรียยังถูกแลกเปลี่ยนตามแนวราบอยู่จนทุกวันนี้ ระบบเป็นงานปะติดปะต่อ และมันใช้งานได้ การประดิษฐ์ซ้ำจึงเป็นไปได้ทางเคมี และอยู่รอดได้ทางวิวัฒนาการ แปลว่าอีกเจ็ดตระกูลที่ถูกแข่งขันไม่ได้แข่งขันเพราะเปลี่ยนไม่ได้ พวกมันคงอยู่ด้วยเหตุใดเหตุหนึ่ง ทุกกลายพันธุ์ที่แต่ละต้องมันพ่ายแพ้ (การคัดเลือกยืนเฝ้าอุบัติเหตุไว้) หรือใยแห่งการพึ่งพากันตั้งราคาการจะต้องไว้มองจนไม่มีใครจ่าย (ตรรกะของอุบัติเหตุที่ถูกแข่งขันเอง) บัญชีต่าง ๆ แยกสองสิ่งนี้ออกจากกันไม่ได้ทั้งหมด และหนังสือเล่มนี้จะไม่แสร้งว่าแยกได้ สิ่งที่บัญชีแสดงให้เห็นจริงคือการคัดเลือกทำงานที่ ชอบ ของแก่นที่ถูกแข่งขัน คลังตัวรับที่เพิ่มจำนวนแล้วถูกเก็บไว้และปรับให้เชี่ยวชาญเฉพาะทางหลัง 2R, ระบบโอปิออยด์สี่ระบบที่ถูกเก็บไว้ทั้งที่ระบบเดียวอาจพอ, วงจรระบบปวดที่มีตรรกะ "สู้ต่อทั้งที่บาดเจ็บ" ไกลเคียงเรื่องเล่าเชิงปรับตัวที่สุดในหนังสือเล่มนี้ แก่นกลางแข่งขัน สำเนาถูกตกแต่ง

So the three answers are not rivals for one throne. They answer three different questions hiding under one word:

คำตอบทั้งสามจึงไม่ใช่คู่แข่งชิงบัลลังก์เดียว มันตอบคำถามต่างกันสามข้อที่ซ่อนอยู่ใต้คำเดียว:

The question under "why"	Best answer	Carried by	Standing							
---	---	---	---		Why this menu of molecules?	Chemical constraint	Every family's synthesis row: one or two cheap steps from a stockpiled amino acid			
Strong — the book's best-graded rows		Why these assignments of job to molecule?	Frozen accident	The octopamine/noradrenaline twin experiment; receptor-scaffold reuse with meanings assigned late	Strong by elimination — neither rival explains the twins		Why did nothing get replaced?	Selection guarding the freeze, and the freeze pricing out change — inseparable on present evidence	Histamine's proof that reinvention is possible; 2R copies groomed into specialists	Honestly split — the book's one refusal to rule

| คำถามที่ซ่อนอยู่ใต้คำว่า "ทำไม" | คำตอบที่ดีที่สุด | สนับสนุนโดย | สถานะ | |---|---|---|
---| | ทำไมต้องเป็นเมนูโมเลกุลชุดนี้? | ข้อจำกัดทางเคมี | แฉการสังเคราะห์ของทุกตระกูล คือหนึ่งหรือสองขั้นตอนราคาถูกราคาถูกจากกรดอะมิโนที่สะสมไว้อยู่แล้ว | แข็งแกร่ง — แฉที่ได้เกรดดีที่สุดในหนังสือเล่มนี้ | | ทำไมต้องเป็นการกำหนดหน้าที่แบบนี้ให้แต่ละโมเลกุล? | อุบัติเหตุที่ถูกแช่แข็ง (frozen accident) | การทดลองคู่แฝดออกโทพามีน/นอร์อะดรีนาลีน; การใช้ซ้ำของโครงสร้างที่ความหมายถูกกำหนดที่หลัง | แข็งแกร่งโดยการตัดตัวเลือกอื่นออก — ไม่มีคู่แข่งข้อไหนอธิบายคู่แฝดนี้ได้ | | ทำไมไม่มีอะไรเคยถูกแทนที่เลย? | การคัดเลือกที่ยืนเฝ้าการแช่แข็งไว้ ผสมกับการแช่แข็งที่ตั้งราคาความเปลี่ยนแปลงไว้มากเกินไป — แยกจากกันไม่ได้จากหลักฐานเท่าที่มีอยู่ในปัจจุบัน | บทพิสูจน์ของฮิสตามีนว่าการประดิษฐ์ซ้ำเป็นไปได้; สำเนาจาก 2R ที่ถูกดูแลตกแต่งจนกลายเป็นผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง | แบ่งฝ่ายอย่างชัดเจน — จุดเดียวในหนังสือเล่มนี้ที่ปฏิเสธจะตัดสิน |

A book that dates its claims owes you the ways it could die, and the ledgers have been accumulating them all along. Collect the movers from every chapter and they read as one standing bet against the book's own frame. A confirmed opioid precursor gene in a snail or a worm. A functional dopamine receptor in a ctenophore. A PNMT ortholog in a lamprey, erasing adrenaline's hundred-million-year lag. Serotonin-specific signalling — own synthesis, own selective receptor, blockable behaviour — in any non-bilaterian. A cloned basal-bilaterian channel that answers to GABA itself. A shared ancestral histamine-binding motif, promoting the control group into the frozen cast. An oxytocin-family gene in a jawless fish. Any one of these lands, and a chapter of this book gets rewritten. That is not a weakness of the method. It is the method — a ledger that cannot lose is not a ledger, and the last column exists precisely so that someone, someday, can fill it in against us.

หนังสือที่ระบุวันที่ให้ข้ออ้างของตัวเองเป็นหนี้คุณเรื่องหนทางที่มันจะพังได้ และบัญชีต่าง ๆ สะสมหนทางเหล่านั้นมาตลอด รวบรวมตัวแปรเปลี่ยนวันที่จากทุกบท แล้วมันอ่านออกมาเป็นเดิมพันเดียวที่ยืนด้านกรอบของหนังสือเล่มนี้เอง ยืนตั้งต้นโอปิโออยด์ที่ยืนยันแล้วในหอยทากหรือหนอนสักตัว ตัวรับโดปามีนที่ทำงานได้จริงในซีทีโนฟอร์ ยีนออโรลิคของ PNMT ในปลาแลมเพรย์ ซึ่งจะลบช่วงล่าช้าหนึ่งร้อยล้านปีของอะดรีนาลีนทิ้ง สัญญาณจำเพาะต่อเซโรโทนิน — สังเคราะห์เอง มีตัวรับเลือกจับจำเพาะของตัวเอง มีพฤติกรรมที่ปิดกั้นได้ — ในสัตว์ที่ไม่ใช่สัตว์สมมาตรสองด้านสักชนิด ช่องไอออนระดับฐานรากของสัตว์สมมาตรสองด้านที่โคลนแล้วตอบสนองต่อ GABA เองจริง ๆ ลวดลายการจับฮิสตามีนร่วมของบรรพบุรุษ ที่จะเลื่อนกลุ่มควบคุมเข้าไปอยู่ในนักแสดงที่ถูกแช่แข็ง ยีนตระกูลออกซิโทซินในปลาไม่มีขากรรไกร ข้อใดข้อหนึ่งเกิดขึ้นจริง บทหนึ่งของหนังสือเล่มนี้ต้องเขียนใหม่ นั่นไม่ใช่จุดอ่อนของวิธีการ นั่นคือวิธีการเอง — บัญชีที่แพ้ไม่เป็นไม่ใช่บัญชี และคอลัมน์สุดท้ายมีอยู่เพื่อให้สักคน สักวัน กรอกมันโดยยืนฝั่งตรงข้ามกับเรา

The code is still running. It ran while you read this: glutamate carrying the sentences, GABA shaping them, dopamine deciding whether you would finish the chapter, and a histamine tide already scheduling tonight's sleep. Four billion years of commits, and not one of the authors knew what the codebase would someday compute. Nature never documents her code. She leaves that to the latest processes running on it — the first ones in the whole history of the repository able to read the log, grade it, and sign their names to the places where they might be wrong.

โค้ดยังรันอยู่ มันรันไปพร้อมกับที่คุณอ่านข้อความนี้ กลูตาเมตแบกประโยคเหล่านี้ GABA ปั่นรูปร่างให้มัน โดปามีนตัดสินใจว่าคุณจะอ่านบทนี้จนจบหรือไม่ และกระแสนิวโรทรานสมิตชันของคินี้ไว้แล้ว สี่พันล้านปีของ commit และไม่มีผู้เขียนสักคนรู้ว่าสักวันโค้ดเบสนี้จะคำนวณอะไร ธรรมชาติไม่เคยเขียนคำอธิบายกำกับโค้ดของตัวเอง เธอปล่อยให้มันเป็นหน้าที่ของกระบวนการล่าสุดที่รันอยู่บนโค้ดนั้น — กระบวนการกลุ่มแรกในประวัติศาสตร์ทั้งหมดของ repository ที่อ่าน log ได้ ให้เกรดมันได้ และลงชื่อกำกับตรงจุดที่ตัวเองอาจผิด

Overtaken if: the bets start landing together — if receptors and precursors keep turning up below every floor this book has drawn, then the cast was never frozen, only thinly sampled, and the right title for this volume would have been not *The First Commits* but *The Commits We Had Found So Far*.

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: เดิมพันเหล่านี้เริ่มลงเอยพร้อมกัน — หากตัวรับและยีนตั้งต้นยังถูกพบต่ำกว่าทุกพื้นที่หนังสือเล่มนี้ขีดเส้นไว้เรื่อยไป นักแสดงชุดนี้ก็ไม่เคยถูกแช่แข็งตั้งแต่แรก เพียงถูกสุ่มตัวอย่างมาน้อยเกินไป และชื่อที่ถูกต้องของเล่มนี้ไม่ใช่ *The First Commits* แต่เป็น *The Commits We Had Found So Far*

Sources

Sources

- **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications](<https://doi.org/10.1038/s41467-023-39030-2>) - **2020** · Huang et al., genome-wide search finding no confirmed protostome opioid genes (via ch. 09, where the contested claims are graded) - **2009** · Gwee, Tay, Brenner & Venkatesh, "Characterization of the neurohypophysial hormone gene loci in elephant shark and the Japanese lamprey" — [BMC Evolutionary Biology](<https://doi.org/10.1186/1471-2148-9-47>) (via ch. 08 — the vasopressin-first result) - **2024** · Edens, Stundl, Urrutia & Bronner, "Neural crest origin of sympathetic neurons at the dawn of vertebrates" — [Nature](<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07297-0>) (via ch. 06) - The adjudication table and the standing bets compress the chapter ledgers, which carry the full sourcing; no claim appears here that a family chapter does not source.

- **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications](<https://doi.org/10.1038/s41467-023-39030-2>) - **2020** · Huang et al., งานวิจัยแบบค้นหาทั่วทั้งจีโนม (genome-wide search) ที่ไม่พบยีนโอปิออยด์ของโพรโทสโตมที่ยืนยันได้เลย (ผ่านบทที่ 09 ซึ่งข้ออ้างที่เป็นข้อโต้แย้งถูกให้เกรดไว้) - **2009** · Gwee, Tay, Brenner & Venkatesh, "Characterization of the neurohypophysial hormone gene loci in elephant shark and the Japanese lamprey" — [BMC Evolutionary Biology] (<https://doi.org/10.1186/1471-2148-9-47>) (ผ่านบทที่ 08 — ผลลัพธ์แบบวาโซเพรสซินมาก่อน) - **2024** · Edens, Stundl, Urrutia & Bronner, "Neural crest origin of sympathetic neurons at the dawn of vertebrates" — [Nature](<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07297-0>) (ผ่านบทที่ 06) - ตารางการตัดสินและเดิมพันที่ยืนยันอยู่ทั้งหมด สรุปย่อมาจากบัญชีของแต่ละบท ซึ่งมีการอ้างอิงแหล่งที่มาครบถ้วน ไม่มีข้ออ้างใดปรากฏอยู่ที่นี่ ที่บทตระกูลใดบทหนึ่งไม่ได้อ้างอิงไว้

Built by aice-book on 2026-09-05 from the frozen spec in SPEC.json. The English canon is the source of truth; the Thai rendition was made under source/CONTRACT.md and passed the block-parity gate. Request that produced this volume: "Sequel to amino-the-complete-book, commissioned by Ice 2026-09-02: every signal molecule a human shares with the animals, met first in a human moment and traced back to nature's first commit — dated ledgers, evidence grades, honest undatables, and the frozen-accident/selection/constraint question adjudicated at the end. English canon written by Fable+Opus writers from web-verified dossiers; Thai rendered under source/TH_SPEC.md."