

AMINO เล่มสอง — Commit แรกของธรรมชาติ

ทุกโมเลกุลสัญญาณที่คุณแชร์กับสัตว์โลก และวันเวลาที่ธรรมชาติเขียนไว้

AICE Library · amino-the-first-commits

11 chapters · single-language edition

Every number, name and year in this volume is traceable to a cited source.

01. เข้าเดียว ครบทุกโมเลกุล

นาฬิกาปลุกดังขึ้นตอนหกโมงสิบสองนาทีก่อน และสิ่งแรกที่เกิดขึ้นคือการผลัดเปลี่ยนเวรยาม ตลอดคืนที่ผ่านมา กลุ่มเซลล์ประสาทกลุ่มเล็กๆ ที่ฐานสมองของคุณถูกกดให้เงียบไว้ ตอนนี้นั้นเริ่มยิงสัญญาณขึ้นมา และโมเลกุลที่มันกระจายออกไปทั่ว — ฮิสตามีน โมเลกุลตัวเดียวกับที่จะหระมานคนเป็นภูมิแพ้ละอองเกสรตลอดบ่ายวันนี้ — สลับเปลือกสมองจากโหมดว่างงานให้เป็นโหมดตื่นตัว เวกกลางคืนถอนตัวไปพร้อมกัน: GABA คำว่า “ไม่” ของสมอง คลายการยึดกุมลงเมื่อวงจรที่กำลังตื่นสลัดมันทิ้งไป คุณโผล่พ้นผิวน้ำแห่งการรับรู้ คุณมีสติอยู่ส่วนหนึ่งที่ก่อนความต้องการแรกของวันจะมาถึง และความต้องการนั้นคือกาแฟ — ไม่ใช่รสชาติของมัน ซึ่งยังอีกหนึ่งชั่วโมงจึงจะมาถึง แต่คือแรงดึงดูดเข้าหา มัน ซึ่งเป็นหน้าที่ของโดปามีนและพร้อมทำงานได้ทันที

เช้าวันนี้ดำเนินต่อไปด้วยเคมี คุณไม่ได้ตื่นขึ้นมาเข้าห้องน้ำแม้แต่ครั้งเดียวตลอดคืน เพราะวาโซเพรสซินใช้เวลาช่วงนั้นสั่งไตของคุณให้กักน้ำไว้ — งานประจำวันที่ไม่มีใครยกย่องของโมเลกุลตัวหนึ่งซึ่งจะไปพัวพันกับข้ออ้างเรื่องความรักในบทที่แปดของหนังสือเล่มนี้ ระหว่างโกนหนวดคุณบาดเจ็บ และเลือดหยดไหลภายในไม่ถึงนาที: เกิดเลือดที่ไม่เคยผลิตโมเลกุลเซโรโทนินสักโมเลกุลเดียวในชีวิตกลับพกมันติดตัวมาด้วย และยิ่งมันเข้าไปในบาดแผลเพื่อปิดหลอดเลือด อาหารเช้าคือข้าวต้มราดน้ำปลา สักช้อน และรสชาติเข้มข้นที่อาบเต็มปากนั้นคือกลูตาเมตที่ตกลงบนตัวรับซึ่งลิ้นของคุณสงวนไว้เพื่อสิ่งนี้โดยเฉพาะ — โมเลกุลส่งสัญญาณที่มีมากที่สุดในสมองของคุณ ซึ่งคุณพบมันครั้งแรกในฐานะรสชาติ ระหว่างทางไปทำงาน รถส่งของคันหนึ่งฝ่าไฟแดง และก่อนที่ส่วนใดของคุณจะตัดสินใจอะไรเลย อัตราการเต้นของหัวใจก็เพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าและรูม่านตาก็ขยายกว้าง: นอร์อะดรีนาลีนไหลลงตามสายประสาทซิมพาทetik อะดรีนาลีนจากต่อมหมวกไตตามมาติดๆ ที่ประตูออฟฟิศคุณจามสองครั้ง — ฮิสตามีนอีกแล้ว คราวนี้ถูกปล่อยออกมาโดยเซลล์ภูมิคุ้มกันที่พบเจอละอองเกสร ทำหน้าที่อีกอย่างที่คุณเก่าแก่กว่าของมัน คนที่คุณรักส่งข้อความมาระหว่างที่คุณกำลังซีรกดพออ่านมันแล้วบางอย่างในอกคุณก็คลายลง และภูมิปัญญาชาวบ้านจะบอกคุณว่าสิ่งนั้นคือออกซิโทซิน ข้ออ้างที่หนังสือเล่มนี้จะขังน้ำหนักรมากกว่าจะพูดซ้ำตาม เมื่อคุณนั่งลง นิ้วเท้าที่คุณเดินบนขาเตี้ยก็หยุดเจ็บไปแล้ว ซึ่งอย่างน้อยส่วนหนึ่งเป็นผลงาน

ของแปปไทด์ที่ทำตัวเหมือนมอร์ฟินของร่างกายเอง — คำว่า ส่วนหนึ่ง เป็นคำที่บ๊อบที่
เก่าจะย่นกรนให้ใช้

เช้าธรรมดาวันหนึ่ง โมเลกุลแปดตระกูล ทุกตัวล้วนเก่าแก่กว่าสปีชีส์ของคุณ เก่าแก่
กว่าสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เก่าแก่กว่า — ส่วนใหญ่ของมัน — สัตว์ที่มีหัว นั่นคือหัวข้อ
ของหนังสือเล่มนี้ ไม่มีผู้ส่งสารตัวใดในนี้ที่เป็นของมนุษย์โดยเฉพาะ คุณมีกลูตาเมต
ร่วมกับเถ้าวัลย์ที่ตอบสนองต่อการกัดของหนอนผีเสื้อ มีเซโรโทนินร่วมกับสิ่งมีชีวิตที่
ไม่มีสมองให้มีความสุขได้ มีโดปามีนร่วมกับหมัดน้ำ มีเปปไทด์แห่งการผูกพันร่วมกับ
ไส้เดือน และมีกลไกของการตื่นตระหนกจากอะดรีนาลีนร่วมกับปลาทุกตัวที่เคย
สะดุ้งตกใจ คลังโมเลกุลนี้ถูกแบ่งปันร่วมกันเพราะมันถูกสืบทอดมา และมันถูก
สืบทอดมาเพราะมันถูกเขียนขึ้นตั้งแต่ยุคแรกเริ่มและไม่เคยถูกเขียนใหม่อีกเลย

ธรรมชาติในฐานะโค้ดเบส

หนังสือเล่มนี้อ่านคลังโมเลกุลนั้นแบบเดียวกับที่วิศวกรคนหนึ่งอ่านโค้ดที่รับช่วงต่อมา
อุปมานี้เป็นของเจ้าของหนังสือเล่มนี้เอง และมันคุ้มค่าที่จะใช้เพราะมันตั้งคำถามที่
ถูกต้อง เมื่อเผชิญกับระบบที่ทำงานได้แต่ไม่มีใครเขียนเอกสารกำกับไว้ วิศวกรจะไม่
ถาม นี่คืออะไร — เธอจะถามว่า สิ่งนี้ถูกเขียนขึ้นเมื่อไร เขียนขึ้นเพื่ออะไร และทำไม
ไม่มีใครกล้าเปลี่ยนมันเลย ทุกโมดูลในเซลล์ที่มีชีวิตมีคำตอบให้กับคำถามเหล่านั้น คำ
ตอบนั้นเรียกว่าประวัติศาสตร์ของมัน และสำหรับโมเลกุลในหนังสือเล่มนี้
ประวัติศาสตร์นั้นสืบทอดกลับได้จริง: มันถูกเขียนไว้ในแผนภูมิต้นไม้ของยีน ในยาน
โครโมโซมที่การเพิ่มจำนวนยีนทิ้งร่องรอยไว้ ในว่าสายพันธุ์ที่ยังมีชีวิตอยู่สายใดถือ
สำเนาที่ยังทำงานได้ และสายใดไม่เคยได้รับสำเนานั้นเลย คำถามที่ทุกบทของหนังสือ
เล่มนี้ถาม คือคำถามแบบวิศวกร: ธรรมชาติเขียนโค้ดนี้ขึ้นมาอย่างไร — และ commit
แรกเกิดขึ้นเมื่อไร

commit แรก ต้องพูดให้ชัดเจน เพราะคำนี้ซ่อนคำถามสี่ข้อที่ต่างกันเอาไว้ โมเลกุล
หนึ่งอาจดำรงอยู่ในฐานะเมแทบอลิต์ — ผลพลอยได้จากการมีชีวิต — มา
เนิ่นนานก่อนจะมีสิ่งใดฟังมันเลย บางสิ่งอาจฟังได้ — ตัวรับหนึ่งอาจดำรงอยู่ — ก่อน
จะมีระบบประสาทให้มันถูกเดินสายเข้าไป มันอาจถูกเดินสายเข้าวงจรมาเนิ่นนาน
ก่อนจะได้งานที่ทำให้มันมีชื่อเสียง เซโรโทนินผู้ปิดบาดแผล เซโรโทนินผู้ขับเคลื่อน

ลำไส้ และเซโรโทนินเป้าหมายของยาต้านซึมเศร้า คือสามหน้าที่ต่างกัน มีวันเกิดสามวันที่ต่างกัน และการทำให้มันแบนราบลงเหลือเพียง "เซโรโทนินอายุ X ล้านปี" คือความผิดพลาดที่หนังสือเล่มนี้สร้างขึ้นมาเพื่อหลอกลวงโดยเฉพาะ ดังนั้นแต่ละบทจึงจบลงด้วย **Commit Ledger**: หนึ่งแถวต่อหนึ่งหน้าที่ ไม่ใช่หนึ่งแถวต่อหนึ่งโมเลกุลเด็ดขาด

แถวหนึ่งในบันทึกนี้มีหน้าตาแบบนี้ — สองแถวจริงที่ยืมมาจากบทถัดๆ ไป:

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ |

|---|---|---|---|

| การสังเคราะห์ฮิสทีดิน (วิถีสารตั้งต้นของฮิสตามีน) | ก่อน LUCA, ~3.5–4 Gya — จีโนมิक्सเชิงเปรียบเทียบของยีน his | A | การกำหนดอายุ LUCA ใหม่; โดเมนหนึ่งที่สร้างฮิสทีดินด้วยวิธีอื่น |

| ความไว้วางใจของมนุษย์ / การรับรู้ทางสังคม (ออกซิโทซิน) | ผลการศึกษาเริ่มปี 2005; การทบทวนเชิงวิพากษ์ปี 2015; การจำลองผลแบบลงทะเบียนล่วงหน้าปี 2020; ไม่พบผลที่มั่นคง | D | การทดลองขนาดใหญ่แบบลงทะเบียนล่วงหน้าที่ยืนยันการนำส่งเข้าสู่ส่วนกลางได้จริง |

อ่านคอลัมน์จากซ้ายไปขวา ฟังก์ชัน ถูกเก็บให้แคบ commit แรก เป็นช่วงที่ระบุวิธีการไว้ด้วย — นาฬิกาโมเลกุล การเทียบมาตรด้วยฟอสซิล จีโนมิक्सเชิงเปรียบเทียบ การอนุมานเชิงโครงสร้าง — เพราะวันที่ที่ไม่มีวิธีการกำกับคือข่าวลือ และวิธีการเหล่านี้ก็ขัดแย้งกันบ่อยพอที่ความขัดแย้งนั้นเองจะถูกพิมพ์ลงไปด้วย และในจุดที่ฟังก์ชันหนึ่งไม่อาจกำหนดอายุได้อย่างชัดเจนเลย บันทึกจะพิมพ์คำว่า ไม่ระบุอายุ หรือ ไม่อาจระบุอายุได้ แทนที่จะสร้างตัวเลขขึ้นมอลอยๆ เกรด: **A** หมายถึงหลักฐานอิสระอย่างน้อยสองสายมาบรรจบกัน **B** คือหลักฐานหนึ่งสายที่หนักแน่น **C** คือหลักฐานสายเดียวที่ยังโต้แย้งกันอยู่หรือเป็นปริศนา **D** คือการอนุมานที่มีข้อมูลรองรับแต่เปิดเผยความไม่แน่นอนของตัวเองอย่างตรงไปตรงมา และคอลัมน์สุดท้ายคือคำมั่นของหนังสือเล่มนี้ต่อความเป็นมรดกของตัวมันเอง: ข้อค้นพบเฉพาะเจาะจงที่จะเขียนแถวนั้นใหม่ได้ ระหว่างสองแถวตัวอย่างนี้ครอบคลุมช่วงเวลาทั้งหมดของหนังสือเล่มนี้ — วิธีหนึ่งที่เก่าแก่กว่าบรรพบุรุษร่วมสากลสุดท้ายได้เกรด A และพาดหัวข่าวเรื่อง

ธรรมชาติของมนุษย์ ที่อายุน้อยกว่าถึงเจ็ดสิบเท่า ได้เกรด D อายุกับความแน่นอน
เดินทางไปด้วยกันในที่นี้บ่งบอกว่าที่คุณอาจคาดคิด และบทที่สิบจะขยายความเรื่องนี้
ต่อ

เบื้องหลังบันทึกทุกฉบับมีคำถามอีกข้อหนึ่งซ่อนอยู่ คำถามที่ลึกที่สุดในหนังสือเล่มนี้:
ทำไมต้องเป็นโมเลกุลเหล่านี้ มีคำตอบสามข้อที่แข่งขันกัน **อุบัติเหตุที่ถูกแช่แข็ง**
(frozen accident) บอกว่าการกำหนดหน้าที่เหล่านั้นเกิดขึ้นโดยพลการแล้วกลายเป็นการถาวร — เมื่อระบบอื่นอีกนับพันเริ่มฟังพาความหมายที่เซโรโทนินมีอยู่ ต้นทุน
ของการเปลี่ยนแปลงก็กลายเป็นอนันต์ และอุบัติเหตุนั้นก็ถูกแช่แข็งไว้ วลีนี้มาจาก
Francis Crick ผู้ซึ่ง Vol. I เล่าข้อโต้แย้งดั้งเดิมของเขาเรื่องรหัสพันธุกรรมไว้อย่าง
ครบถ้วนแล้ว **การคัดเลือก** บอกว่าโมเลกุลเหล่านี้ยังอยู่ตรงนี้เพราะมันชนะมาตลอด
— ถูกทดสอบเทียบกับทางเลือกอื่นมานานหลายล้านปีและไม่เคยพ่ายแพ้เลย **ข้อ**
จำกัดทางเคมี บอกว่าไม่เคยมีทางเลือกจริงๆ อยู่เลย: นักแสดงที่มีให้เลือกคือสิ่งที่เคมี
ของกรดอะมิโนหยิบยื่นให้อย่างราคาถูกเท่านั้น และวิวัฒนาการก็ข้อบ่งชี้ในร้านเดียว
ที่เปิดอยู่ ทั้งสามคำตอบให้คำทำนายที่ต่างกัน สามารถแยกออกจากกันได้ด้วย
หลักฐาน และบทสุดท้ายของหนังสือจะนำแต่ละตระกูลโมเลกุลมาเทียบกับคำตอบทั้ง
สามนี้ แทนที่จะสวมมงกุฎให้ข้อใดข้อหนึ่งไว้ล่วงหน้า

ขอลำถึงเล่มที่อยู่ในมือคุณเทียบกับเล่มก่อนหน้าสักหน่อย Vol. I เริ่มต้นที่จุดเริ่มต้น
— โมเลกุลที่ถูกส่งต่อเป็นครั้งแรก รหัสพันธุกรรม โลกอาร์เอ็นเอ — แล้วลงลึกไปถึง
LUCA บรรพบุรุษร่วมสากลสุดท้าย ประชากรกลุ่มหนึ่งที่เล่มนี้ทั้งวันที่ไว้ที่ราว 4.2
พันล้านปี ด้วยช่วงความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซนต์ที่ 4.09 ถึง 4.33 Gya หลักยึดเหล่านั้น
คำหนังสือเล่มนี้ไว้ และเมื่อบทใดในเล่มนี้ต้องใช้ไขมัน มันจะอ้างอิงกลับไปตามกว่าจะ
สืบหาที่มาใหม่อีกครั้ง แต่เล่มนี้เดินไปในทิศทางตรงข้าม Vol. I เริ่มที่จุดกำเนิดแล้ว
เดินหน้าไป ส่วนเล่มนี้เริ่มที่เข้าวันหนึ่งของคุณแล้วเดินย้อนกลับ ตรงจุดที่ Vol. I เคย
เล่าเรื่องไว้แล้ว — กุ้งมังกรที่เลี้ยงด้วยเซโรโทนิน หมัดน้ำที่ใช้เคมีของโดปามีนในลำไส้
ของมัน กบที่ถูกปรับจนใหม่ด้วยเปปไทด์ที่ฉีดเข้าไป — คุณจะได้รับเพียงประโยคเดียว
กับจุดซิกกลับไปยังที่มา ไม่ใช่การเล่าซ้ำ ฉากต่างๆ ในเช้าวันของคุณก็ทำงานแบบ
เดียวกัน: แต่ละฉากคือการล่องหน้าไปสู่วินาที และแต่ละบทจะจ่ายคืนแหล่งที่มา
ของฉากนั้นให้ครบถ้วนในภายหลัง

คำแรกที่จะสืบย้อนกลับไปที่คือคำที่คุณลิ้มรสตอนอาหารเช้า — ม้าใช้งานที่เปลือกสมองของคุณกำลังใช้อ่านประโยคนี้อยู่ ซึ่งเคยนำมาใช้งานตั้งแต่เกือบสี่พันล้านปีก่อนที่จะมีสิ่งใดอ่านหนังสือออกด้วยซ้ำ

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: คลังโมเลกุลร่วมนี้เองพิสูจน์ว่าต้นกว่าที่มันดูเป็น — หากตระกูลตัวรับที่หนังสือเล่มนี้กำหนดอายุไว้ที่บรรพบุรุษร่วมลึกยังคงคลี่คลาย เมื่ออ่านจีโนมอย่างละเอียดขึ้น กลายเป็นการประดิษฐ์ขึ้นใหม่แยกกันในแต่ละสายวิวัฒนาการแบบเดียวกับที่โมเลกุลกลุ่มควบคุมในบทที่เจ็ดเป็นไปแล้ว

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](#) (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.

02. กลูตาเมต: คำที่เก่าแก่ที่สุด

ในห้องทดลองที่มหาวิทยาลัยโตเกียวอิมพีเรียลเมื่อปี 1907 นักเคมีชื่อ Kikunae Ikeda กำลังต้มสาหร่ายทะเล น้ำสต็อกนั้นคือ konbu dashi น้ำซุปสาหร่ายคอมบุที่อยู่เบื้องหลังอาหารญี่ปุ่นส่วนใหญ่ และ Ikeda ตัดสินใจแล้วว่ารสชาติของมันไม่ใช่รสใดในสี่รสที่ตำราเรียนของเขายอมรับ ตลอดหลายเดือนเขาไล่กลั่นสาหร่ายไปราวเก้าสิบปอนด์ แยกเกลือและน้ำตาลออกทีละเล็กละน้อย จนเหลือผลึกสีน้ำตาลอยู่ราวหนึ่งออนซ์ เขาลองชิมมัน: ไม่หวาน ไม่เปรี้ยว ไม่เค็ม ไม่ขม แต่เป็นสิ่งที่ทำ ออ้อย กลมกล่อมเต็มปากและจางหายไปช้าๆ เขาตั้งชื่อมันว่า umami ผลึกเหล่านั้นคือการตกกลูตามิก สิทธิบัตรตามมาในเดือนเมษายน 1908 และได้รับอนุมัติในเดือนกรกฎาคมปีเดียวกัน ภายในปี 1909 บริษัท Ajinomoto ก็ผลิตผงชูรสโมโนโซเดียมกลูตาเมตเป็นต้นแล้ว

บทความต้นฉบับของ Ikeda เองหลุดหายไปจากวรรณกรรมวิชาการนานาชาติ หลงเหลืออยู่ในภาษาอังกฤษเพียงฉบับแปลความยาวสามในสี่ ซึ่งตีพิมพ์ในอีกเก้าสิบสามปีต่อมา คู่กับบันทึกของ Bernd Lindemann ว่าด้วยการตอบรับของมัน กลไกการทำงานก็ใช้เวลาเกือบเท่ากันกว่าจะถูกค้นพบ ในปี 2002 Greg Nelson, Nicholas Ryba, Charles Zuker และคณะรายงานตัวรับนี้ไว้ในวารสาร Nature: T1R1+T1R3 ตัวรับที่จับคู่กับโปรตีนจี (GPCR) — โปรตีนที่สอดร้อยผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งจับกับสิ่งใดสิ่งหนึ่งภายนอกเซลล์แล้วเริ่มปฏิกิริยาถูกใช้ภายใน — ประกอบขึ้นจากสองซับยูนิตและปรับจนให้ตอบสนองต่อกรดอะมิโนชนิดแอลอย่างกว้างๆ โดยกลูตาเมตให้การตอบสนองแรงที่สุดในบรรดาทั้งหมด Ikeda ไม่ได้ประดิษฐ์รสชาติขึ้นมาใหม่ เขาเพียงค้นพบโมเลกุลที่ลึ้นถูกสร้างมาให้สังเกตเห็นอยู่แล้วตั้งแต่ต้น

ตัวรับตัวนั้นคือสิ่งใหม่ล่าสุดในบทนี้ กลูตาเมตนั้น เมื่อพิจารณาถึงรากฐานแล้ว ไม่ใช่ผู้ส่งสาร: มันคือเมแทบอลิต์ สารเคมีที่ทำงานอยู่ในเคมีของเซลล์ตามปกติ ถูกสร้างและถูกใช้โดยเซลล์ที่ไม่ได้สนใจจะส่งสัญญาณถึงใครเลย เอนไซม์กลูตาเมตดีไฮโดรจีเนสซึ่งพบในสิ่งมีชีวิตทั้งสามโดเมน ทำหน้าที่ขับปฏิกิริยากกลูตาเมต $\rightleftharpoons$ อัลฟา-คีโตนูทราเรตบวกแอมโมเนีย — จุดหมุนระหว่างไนโตรเจนของกรดอะมิโนกับวัฏจักรคาร์บอนที่เผาผลาญน้ำตาล รายล้อมมันอยู่คือกลุ่มเอนไซม์อะมิโนทรานสเฟอเรส ซึ่งยกหมู่

อะมิโนออกจากโครงสร้างบอนหนึ่งไปวางบนอีกโครงสร้างหนึ่ง จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบระบุว่า การแยกสายของพวกมันออกเป็นสี่กลุ่มเกิดขึ้นก่อน LUCA ราวสี่พันล้านปีก่อน เพราะพวกมันรวบรวมหมู่อะมิโนจากกรดอะมิโนอื่นๆ ส่วนใหญ่ให้ไหลผ่านคู่กลูตาเมต/อัลฟา-คีโตนกลูทาเรต กลูตาเมตจึงไม่ได้เป็นเพียงสารที่มีมากมายเท่านั้น ทุกเซลล์ที่จัดการกับไนโตรเจนย่อมจัดการกับกลูตาเมตด้วย

การได้รับการยอมรับว่าเป็นสารสื่อประสาทของมันเป็นล่าช้าไปหลายสิบปี และการที่มันมีอยู่ทุกหนแห่งนั้นเองคือเหตุผล: สัญญาณหนึ่งถูกคาดหวังว่าต้องหายากและอุทิศเฉพาะทาง ไม่ใช่สกุลเงินไนโตรเจนของเซลล์ที่มีอยู่ห้ำหั่นถึงสิบห้าโมลต่ออิกโมลกรัมของเนื้อเยื่อสมอง สิ่งที่ถูกมองข้ามไปคือสมองส่วนใหญ่ของมันเอง เมื่อนับไซแนปส์กระตุ้นในเปลือกสมองว่าเป็นไซแนปส์ที่ใช้กลูตาเมต งบประมาณพลังงานของเนื้อสมองสี่เท่าที่ David Attwell และ Simon Laughlin คำนวณไว้ในปี 2001 ระบุว่าไซแนปส์ราวเก้าสิบเปอร์เซ็นต์อยู่ในกลุ่มนั้น โดยอ้างอิงจากการนับเชิงกายวิภาคปี 1991 และ 1998 ส่วนตัวหารที่เข้มงวดกว่าให้ตัวเลขสามสิบถึงสี่สิบเปอร์เซ็นต์ การกระตุ้นคือค่าตั้งต้น และค่าตั้งต้นนั้นไม่มีเบรคของตัวเองเลย

เมื่อสี่ปีย้อนกลับไป ตัวรับนี้หลุดออกจากขอบเขตของสัตว์เกือบจะในทันที ในปี 1999 Guo-Qiang Chen, Changhai Cui, Mark Mayer และ Eric Gouaux บรรยายลักษณะของ GluR0 ไว้ในวารสาร Nature โดยพบในไซยาโนแบคทีเรีย Synechocystis PCC 6803 — ตัวรับกลูตาเมตตัวแรกที่พบในโพรคาริโอต มันเป็นตัวรับชนิดไอโอโนโทรปิก หมายความว่า การจับของลิแกนด์เปิดรูพรุนโดยตรงแทนที่จะเริ่มปฏิกิริยาลูกโซ่ทางเคมี และมันอ่านได้เหมือนโปรตีนจับกรดอะมิโนของแบคทีเรียที่ถูกต้องเข้ากับช่องโพแทสเซียม สิ่งที่ยืนยันไม่ใช่คือหลักฐานว่าแบคทีเรียคุยกันด้วยกลูตาเมต: GluR0 ไม่มีบทบาทระหว่างเซลล์ต่อเซลล์ที่รู้จักเลย การรับรู้สารอาหารมีความเป็นไปได้มากกว่า รูปพับโปรตีนนี้เก่าแก่ แต่บทสนทนานั้นไม่ได้เก่าแก่ตามไปด้วย

พืชนำรูปพับเดียวกันนี้ไปใช้ในอีกที่หนึ่งแยกต่างหาก ในปี 2018 Masatsugu Toyota และคณะรายงานไว้ในวารสาร Science ว่าการทำให้ใบหนึ่งของ Arabidopsis บาดเจ็บจะปล่อยกลูตาเมตออกจากเซลล์ที่เสียหาย และคลีนแคลเซียมจะเดินทางผ่านท่อลำเลียงของพืชไปยังใบที่อยู่ไกลออกไปและไม่ถูกแต่ต้องภายในไม่กี่นาที ปิดยีนป้องกันตัวที่นั่น ตัวรับสัญญาณเหล่านี้คือโปรตีนตระกูล GLUTAMATE

RECEPTOR-LIKE ซึ่งเป็นโฮโมล็อกของช่องสัญญาณในสัตว์ ทำหน้าที่ส่งสัญญาณเตือนภัยในสิ่งมีชีวิตที่ไม่มีทั้งเซลล์ประสาทและไม่มีไซแนปส์เลย ที่มาของตระกูลนี้ยังไม่ชัดเจน: สายหนึ่งของจีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบวาง GLR บรรพบุรุษไว้ในสาหร่าย โดยสืบเชื้อสายต่อเนื่องมาสู่พืชบก อีกสายหนึ่งพบว่า GLR ของพืชบกไม่เกี่ยวข้องกับ GLR ของสาหร่ายสีเขียวเลย กลไกนี้ถูกกำหนดอายุไว้แม่นยำถึงระดับปี แต่สายวิวัฒนาการของมันไม่ได้แม่นยำตามไปด้วย

ผลลัพธ์ที่คมชัดที่สุดเป็นของตัวรับอีกสายหนึ่ง ในปี 2006 Donghui Kuang, David Hampson, Belinda Chang และคณะ สร้างช่องจับลิแกนด์บรรพบุรุษของตัวรับที่จับคู่กับโปรตีนจีตระกูล C ขึ้นใหม่ — กลุ่มที่ตัวรับกลูตาเมตชนิดเมตาบอโทรปิกสังกัดอยู่ โดยเมตาบอโทรปิกหมายถึงตัวรับที่เริ่มปฏิกิริยาถูกโซ่แทนที่จะเปิดรูพรุน การสร้างบรรพบุรุษขึ้นใหม่คือการอนุมานลำดับของโปรตีนที่สูญพันธุ์ไปแล้วจากทายาทที่ยังมีชีวิตอยู่ สร้างมันขึ้นมาจากจริง แล้วทดสอบมัน ช่องที่ถูกขุดชีวิตขึ้นมาใหม่นี้จับกับแอล-กลูตาเมตด้วยความสัมพันธ์สูงอยู่แล้ว ที่จุดแยกสายซึ่งเกิดก่อนไซแนปส์ใดๆ มานาน และสายนั้นก็มีรากอยู่ในยูคาริโอตเซลล์เดียว ตัวรับสัญญาณมาก่อนการใช้งาน

ภายในกลุ่มสัตว์ ช่องไอออนชนิดไอโอโนโทรปิกแตกแขนงออกไปอย่างหลากหลาย Àlex Ramos-Vicente และคณะคลี่คลายการแตกแขนงนั้นไว้ในวารสาร eLife เมื่อปี 2018 ออกเป็นสี่วงศ์ย่อย — AKDF, Epsilon, Lambda และ NMDA — ซึ่งก่อตัวขึ้นภายในลำดับสายวิวัฒนาการของสัตว์ ช่วงเวลาที่นาฬิกาโมเลกุลแบบเบย์เซียนของ Vol. I กำหนดกรอบไว้ระหว่าง 649.8 ถึง 833.5 ล้านปีก่อน ดังที่ Vol. I เล่าไว้ผ่านโครงร่างหลังไซแนปส์ที่ว่างเปล่าของฟองน้ำและระบบประสาทที่ใช้กลูตาเมตล้วนๆ ของที่โนฟอร์ ขึ้นส่วนต่างๆ ของไซแนปส์ไม่ได้มาถึงพร้อมกันเป็นชุด พลาโคซัวยังตอกย้ำเรื่องนี้ให้ชัดเจนไปอีก: *Trichoplax adhaerens* และญาติของมันไม่มีเซลล์ประสาท ไม่มีไซแนปส์ และไม่มีระบบประสาทเลย แต่กลับมีช่องสัญญาณกลุ่ม Epsilon และ AKDF ที่ทำงานได้ ในขณะที่ไม่มี NMDA อยู่เลยโดยสิ้นเชิง — และตัวรับ Epsilon หนึ่งตัวของมันที่ถูกศึกษาลักษณะไว้ก็ไม่ได้ถูกควบคุมด้วยกลูตาเมตเลยแม้แต่น้อย โกลซิน อะลานีน เซรีน และวาลีนต่างหากที่เปิดมันได้ และการแทนที่กรดอะมิโนเพียงสามตำแหน่งก็พลิกความชอบของมันให้กลายเป็นกลูตาเมต ดังที่ Singh, Bowie และ Senatore แสดงให้เห็นในปี 2025 Vol. I พบโครงร่างที่ปราศจากตัวรับ ส่วนนี้คือตัวรับที่ปราศจากระบบประสาท และปราศจากกลูตาเมตด้วย

คำที่ตระกูลนี้ไม่ได้เริ่มต้นจาก

แล้วในบรรดาเหตุการณ์เหล่านั้น เหตุการณ์ใดคือสัญญาณกลูตาเมตครั้งแรก คำถามนี้ยากกว่าที่มันดูเป็น เพราะชื่อของตระกูลนี้มาจากสมาชิกสัตว์มีกระดูกสันหลังผู้ก่อตั้งมัน ไม่ใช่มาจากลิแกนด์บรรพบุรุษของมัน ในปี 2010 Vincent Croset, Richard Benton และคณะแสดงให้เห็นในวารสาร PLOS Genetics ว่าแขนงหนึ่งที่แยกออกไปทั้งแขนงของตระกูลนี้คือ Ionotropic Receptors ฝังโปรโตสโตน ถูกนำกลับมาใช้ใหม่เป็นฐานทางโมเลกุลของการดมกลิ่นและรับรสในแมลง: รูปพับเดิม แต่งงานด้านไซแนปส์ถูกทิ้งไป โครงร่างหันออกไปด้านนอกแทน แผนภูมิของ Ramos-Vicente เองก็มีตัวรับแอมฟิออกซ์ที่ถูกควบคุมด้วยไกลซีน การชุบชีวิตของ Kuang และ Chang อ่านได้ว่าเป็นช่องที่มีรูปทรงแบบกลูตาเมตมาตั้งแต่ต้น ส่วนการนำกลับมาใช้ใหม่เหล่านั้นอ่านได้ว่าเป็นตัวตรวจจับกรดอะมิโนทั่วไป ซึ่งกลูตาเมตเป็นเพียงการตั้งค่าหนึ่งในหลายแบบ ไม่มีฝ่ายใดวางกรอบงานของตนเป็นการหักล้างอีกฝ่าย ความขัดแย้งอยู่ในข้อมูล ไม่ใช่ระหว่างตัวบุคคล

วินัยแบบเดียวกันนี้ใช้ได้กับฟังก์ชันด้วย ตัวรับ NMDA ในสัตว์มีกระดูกสันหลังเป็นตัวตรวจจับเหตุการณ์ที่เกิดพร้อมกัน: ไอออนแมกนีเซียมอุดรูพรุนไว้ และจะถูกขับออกก็ต่อเมื่อเซลล์ถูกดีโพลาไรซ์อยู่แล้ว และ กลูตาเมตจับอยู่ด้วยเท่านั้น กระแสไฟฟ้าจึงจะไหลผ่านได้ก็ต่อเมื่อสองเงื่อนไขเกิดขึ้นพร้อมกัน — นี่คือฐานรากของการเรียนรู้แบบเฮบเบียน กฎที่ว่าเซลล์ประสาทที่ยิงสัญญาณพร้อมกันจะทำให้การเชื่อมต่อระหว่างกันแข็งแรงขึ้น คุณสมบัตินี้ไม่ใช่สิทธิ์แต่กำเนิดของตระกูลนี้ ในซัปปินิต dNR2 ของแมลงหวี่ กรดอะมิโนตกค้างแอสพาราจีนที่ควบคุมการอดกลั้นนั้นกลับเป็นกลูตามีนแทน และตัวรับชนิด NMDA ใน *C. elegans* อาจไม่มีมันอยู่เลยด้วยซ้ำ ซึ่งน่าจะสอดคล้องกับระดับแมกนีเซียมที่สูงกว่าที่สัตว์เหล่านั้นมีอยู่ในตัว การตรวจจับเหตุการณ์ที่เกิดพร้อมกันดูเหมือนจะเป็นการปรับแต่งฝังสัตว์มีกระดูกสันหลังที่วางทับลงบนช่องสัญญาณที่เก่าแก่กว่าและหยากกว่าเดิม และยังไม่มีการสร้างบรรพบุรุษขึ้นใหม่ของตำแหน่งนั้นเพื่อกำหนดอายุมันเลย กลุ่มนี้ลึกลงไปอย่างน้อยเท่ากับบรรพบุรุษร่วมระหว่างไนดาเรียนกับสัตว์สมมาตรสองด้าน (bilaterian) กระนั้นก็ยังไม่เคยมีการยืนยันการปล่อยกลูตาเมตแบบมีถุงหุ้มเฉพาะไซแนปส์ในไนดาเรียนเลยสักครั้ง การมีอยู่ของตัวรับกับการใช้งานที่ไซแนปส์จึงเป็นสอง commit ที่แตกต่างกัน

แถวที่เก่าแก่ที่สุดในบันทึกนี้คือแถวที่มั่นคงที่สุด และแถวที่คุ้นเคยที่สุดกลับเป็นแถวที่อ่อนแอที่สุด ตำแหน่งของกลูตาเมตที่ศูนย์กลางของเมแทบอลิซึมในโตรเจนขึ้นอยู่กับจีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบตลอดทั้งสามโดเมนของสิ่งมีชีวิต การแตกแขนงของตัวรับยืนอยู่บนนาฬิกาที่ตีพิมพ์แล้วพร้อมขอบเขตที่ระบุไว้ชัดเจน ส่วนคุณสมบัติที่ทำให้ไซแนปส์ของสัตว์มีกระดูกสันหลังสามารถเรียนรู้ได้นั้นไม่มีวันที่กำกับเลยแม้แต่เล็กน้อย จึงถูกบันทึกไว้ที่เกรด D ด้วยเหตุนี้ สิ่งที่ร่องรอยทั้งหมดเห็นพ้องต้องกันคือลำดับ — ก่อนไซแนปส์คือตัวรับ ก่อนตัวรับคือเมแทบอลิซึม และตัวรับ เมื่อมันปรากฏขึ้นครั้งแรก ก็ยังไม่ได้เจาะจงว่าจะตอบสนองต่อการอะมิโนตัวใด สิ่งที่ Ikeda ลืมรสนในปี 1907 คือคำที่เก่าแก่ที่สุดในคลังคำศัพท์นี้ และคลังคำศัพท์ที่มีคำเดียวซึ่งแปลว่า มากขึ้น นั้นยังไม่ใช้ภาษา: commit ถัดไปคือ commit ที่เรียนรู้จะพูดคำว่าไม่

Commit Ledger

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ |

|---|---|---|---

| ศูนย์กลางเมแทบอลิซึมในโตรเจน (การถ่ายหมู่อะมิโนในกลูตาเมต/อัลฟา-คีโตกลูตาเรต) | ~4 Gya, ก่อน LUCA — จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบของเอนไซม์อะมิโนทรานสเฟอเรสสี่กลุ่ม (Koper 2022; Smith 2017) | B | การศึกษานาฬิกาเชิงโครงสร้างหรือไอโซโทปที่เป็นอิสระซึ่งยืนยันการแยกสายก่อน LUCA |

| โครงร่างช่องไอออนชนิดไอโอโนโทรปิกดำรงอยู่ | เกิดก่อนการแยกสายระหว่างแบคทีเรียกับยูคาริโอต จุดแยกยังไม่ชัดเจน — การอนุมานจากความคล้ายคลึงเชิงโฮโมโลยีจากตัวอย่างแบคทีเรียเพียงตัวเดียว (Chen 1999) | C | ช่องสัญญาณรูปพับเดียวกันตัวที่สองจากโพคริโอตหรืออาร์เคีย |

| ตระกูลไอโอโนโทรปิกแตกแขนงออกเป็นสี่วงศ์ย่อย | ลำต้นสายวิวัฒนาการของสัตว์ถูกกำหนดกรอบโดย crown Metazoa ที่ 649.8–833.5 Mya — นาฬิกาแบบเบย์เซียน (dos Reis 2015) บนแผนภูมิต้นไม้ของยีน (Ramos-Vicente 2018) | B | คำตอบที่ชัดเจนแล้วว่าฟองน้ำหรือทีโนฟอร์มาก่อนกัน |

| ตัวรับกลุ่ม NMDA ดำรงอยู่ | มีอยู่แล้วตั้งแต่บรรพบุรุษร่วมระหว่างไนดาเรียนกับโปลาทีเรียน ถูกกำหนดกรอบโดย crown Eumetazoa ที่ 625.9–746.2 Mya — นาฬิกาแบบเบย์เซียน (dos Reis 2015); ไม่พบในปลาโคซัว ฟองน้ำ และทีโนฟอร์ (Singh 2025) | B | ยีนกลุ่ม NMDA ที่ได้รับการยืนยันในจีโนมของฟองน้ำหรือปลาโคซัว |

| การตรวจจับเหตุการณ์พร้อมกันของ NMDA (การอุดกั้นด้วยแมกนีเซียม) | ไม่ระบุอายุ — มีเพียงเภสัชวิทยาเชิงเปรียบเทียบเท่านั้น; เด่นชัดในสัตว์มีกระดูกสันหลัง อ่อนหรือไม่มีเลยใน *Drosophila* และ *C. elegans* (Ramos-Vicente 2018) | D | การสร้างลำดับบรรพบุรุษชั้นใหม่ของกรดอะมิโนตกค้างจุดอุดกั้นด้วยแมกนีเซียม 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; ที่มาของตระกูลยังเป็นที่โต้แย้ง — การสืบเชื้อสายต่อเนื่องจากสาหร่ายเทียบกับการไม่มีความเกี่ยวข้องใกล้ชิดกับสาหร่ายเลย (Toyota 2018) | C | แผนภูมิวิวัฒนาการของ GLR จากสาหร่ายสู่พืชบกที่ได้ข้อสรุปชัดเจนแล้ว |

| การครองอำนาจของไซแนปส์กลูตาเมตในเปลือกสมองมนุษย์ (~90%; ~30–40% เมื่อใช้ตัวหารที่เข้มงวดกว่า) | การวัดในยุคปัจจุบัน ไม่ใช่วันที่เชิงลึกของกาลเวลา — การนับไซแนปส์เชิงกายวิภาค (Attwell & Laughlin 2001) | B | การนับเชิงคอนเนกโตมทั่วทั้งสมองแบบมาตรฐาน ที่มาแทนที่ค่าประมาณปี 1991 และ 1998 |

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: การสร้างลำดับบรรพบุรุษขึ้นใหม่ทั่วทั้งแผนภูมิไอโอโนโทรปิกของสัตว์แสดงให้เห็นว่าช่องสัญญาณบรรพบุรุษนั้นจำเพาะต่อกลูตาเมตอยู่แล้วตั้งแต่ต้น ทำให้ความชอบของตัวรับในปลาโคซัวที่มีต่อไกลซีน อะลานีน เซรีน และวาลีน กลายเป็นเพียงความแปลกประหลาดเฉพาะถิ่นที่เกิดขึ้นภายหลัง มากกว่าจะเป็นร่องรอยที่หลงเหลือจากสภาพดั้งเดิม

Sources

- **1999** · Chen, Cui, Mayer & Gouaux, "Functional characterization of a potassium-selective prokaryotic glutamate receptor" — [Nature 402:817–821](#)
- **2001** · Attwell & Laughlin, "An Energy Budget for Signaling in the Grey Matter of the Brain" — [J. Cereb. Blood Flow Metab. 21:1133–1145](#)
- **2002** · Nelson, Chandrashekar, Hoon, Feng, Zhao, Ryba & Zuker, "An amino-acid taste receptor" — [Nature 416:199–202](#)
- **2002** · Ikeda, "New Seasonings" — [Chemical Senses 27\(9\):847–849](#)
- **2002** · Lindemann, Ogiwara & Ninomiya, "The Discovery of Umami" — [Chemical Senses 27\(9\):843–844](#)
- **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](#)
- **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](#)
- **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](#)
- **2017** · Smith, Li, Stanley & Smith, "Glutamate Dehydrogenase, a Complex Enzyme at a Crucial Metabolic Branch Point" — [Neurochemical Research 42\(10\)](#)
- **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](#)
- **2018** · Toyota et al., "Glutamate triggers long-distance, calcium-based plant defense signaling" — [Science 361\(6407\):1112–1115](#)
- **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](#)
- **2022** · Koper, Han, Casas Pastor, Yoshikuni & Maeda, "Evolutionary origin and functional diversification of aminotransferases" — [J. Biol. Chem. 298:102122](#)

- **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](#)
- **2025** · dos Santos, Melgarejo, Ligabue-Braun & de Oliveira, "Phylogenetic and Structural Analyses of Vesicular Glutamate Transporters" — [Molecular Neurobiology 62:11962–11971](#)

03. GABA กับไกลซีน: การประดิษฐ์คำว่า "ไม่"

วิสัญญีแพทย์ขอให้คุณนับถอยหลังจากสิบ เลขสิบชัดเจนดี เลขเก้าก็ชัดเจนดี แฉๆ เลขแปดขอบของห้องเริ่มพราเลือน ประโยคที่คุณกำลังประกอบขึ้นสูญเสียวัดไป และเลขเจ็ดไม่เคยมาถึงเลย — ไม่ใช่เพราะคุณปฏิเสธที่จะพูดมัน แต่เพราะส่วนของ คุณที่จะพูดมันได้ไม่ได้รับอนุญาตให้พูดอีกต่อไปแล้ว จากภายนอกเหตุการณ์นี้ใช้เวลา ราวยี่สิบวินาที จากภายในมันไม่ใช้เวลาเลยแม้แต่หน่วย เพราะ ภายใน นั่นเองคือสิ่งที่ ถูกปิดสวิตช์ไปพอดี

สิ่งที่เข้าสู่เส้นเลือดคือโพรโพออล และสิ่งที่โพรโพออลทำคือค้นหาช่องเล็กๆ ช่องหนึ่ง เป้าหมายของมันคือตัวรับ GABA-A เบรกเร็วของสมองสัตว์มีกระดูกสันหลัง: เพนตะเมอร์ ซับยูนิตโปรตีนห้าตัวเรียงเป็นวงล้อมรอบรูพรุนตรงกลาง เหมือน ไม้ระแนงล้อมรอบถัง เปิดออกเพื่อรับไอออนคลอไรด์เข้ามา และผลักเซลล์ให้ห่างจาก การยิงสัญญาณมากขึ้น ตรงจุดที่ไม้ระแนงสองแผ่นข้างเคียงกันมาบรรจบกัน จะเกิด เป็นช่องรอยต่อขึ้น โพรโพออลกับอีโทมิเดตจับกับช่องรอยต่อจุดหนึ่งโดยเฉพาะ คือ รอยต่อระหว่างหน้าด้านนอกของซับยูนิตเบตากับหน้าด้านในของซับยูนิตแอลฟา เขียนแทนด้วย $\beta + \alpha$ — ยาททั้งสองตัวไม่ได้เปิดช่องสัญญาณเอง แต่ต่างทำให้ GABA (อ่านว่า กาบา) — กรดแกมมา-อะมิโนบิวทิริก — เปิดมันได้ง่ายขึ้น เข็มฉีดยาไม่ได้เติมอะไรเข้าไปในสมองของคุณเลย มันเพียงกดคันโยกที่ติดตั้งอยู่แล้วเท่านั้น

คันโยกไหนคือเรื่องสำคัญ Hemmings และคณะทบทวนเภสัชวิทยาของซับยูนิตต่างๆ ไว้ในวารสาร British Journal of Anaesthesia เมื่อปี 2017 และวางการแยกส่วนที่ การผ่าตัดพึงพาอยู่อย่างเจียบๆ ไว้ว่า: ซับยูนิตเบตา 3 เป็นตัวนำผลของการทำให้ เคลื่อนไหวไม่ได้และฤทธิ์สะกดหลับ — การสลบไป — ในขณะที่ซับยูนิตอีกตัวหนึ่งคือ แอลฟา 5 เป็นตัวนำผลของการสูญเสียความทรงจำ การหมดสติกับการจะไม่จดจำ เรื่องนี้เป็นสองผลที่ถูกส่งผ่านสองห้องของบ้านหลังเดียวกันที่เก่าแก่มาก ตัวห้องเอง กลับไม่ได้เก่าแก่เลยแม้แต่หน่วย

การยับยั้งจำเป็นต้องถูกประดิษฐ์ขึ้นมา และเหตุผลนั้นเป็นเรื่องเลขคณิตล้วนๆ เครื่องช่วยที่มีค่าเดียวคือ ไป ไม่มีสถานะที่มันคงระหว่างความเจียบกับอาการชัก: เซลล์

ที่ถูกกระตุ้นทุกเซลล์กระตุ้นเพื่อนบ้านของมันต่อไป และจุดจบที่เป็นไปได้มีเพียงความอ่อนล้าจนหมดแรงหรือหายนะเท่านั้น ต้องมีบางสิ่งที่พูดคำว่าไม่ได้ สิ่งที่ธรรมชาติเอื้อมไปหิบบานั้นประหยัดจนแทบขบขัน เอากลูตาเมต — สัญญาณไปจากบทที่แล้ว — มาตัดหมู่คาร์บอกซิลออกหนึ่งหมู่ในรูปคาร์บอนไดออกไซด์ สิ่งที่เหลืออยู่คือ GABA เอนไซม์ที่ทำหน้าที่ตัดนี้ คือกลูตามิกแอสิดดีคาร์บอกซิเลส หรือ GAD ทำงานร่วมกับไพริดอกซาล-5'-ฟอสเฟต รูปที่ออกฤทธิ์ได้ของวิตามินบี 6 บนรูปพับตัวเร่งปฏิกิริยาที่ใช้ร่วมกันทั่วทั้งเคมีของกรดอะมิโนในสิ่งมีชีวิตทั้งสามโดเมน ขั้นตอนทางเคมีเพียงขั้นเดียวแยกคำว่าใช้หลักของสมองออกจากคำว่าไม่หลักของมัน เบรกถูกกลืนขึ้นมาจากคันเร่งนั่นเอง

ความประหยัดนั้นเรียบบ่อยพอที่จะชักจูงให้เกิดการอนุมานที่ผิดพลาดได้: ว่า GAD จึงต้องเป็นมรดกสายเดียวที่ลึกซึ้ง แต่หลักฐานบอกเป็นอย่างอื่น ใน *Escherichia coli* GAD ทำหน้าที่สร้างความทนกรดที่ขึ้นกับกลูตาเมต — การดีคาร์บอกซิเลตแต่ละครั้งใช้โปรตอนไปหนึ่งตัว ชื่อเวลารอดชีวิตได้ราวสองชั่วโมงที่ pH ในกระเพาะ ดังที่ Capitani และคณะแสดงให้เห็นในเชิงโครงสร้างในวารสาร *The EMBO Journal* เมื่อปี 2003 — และระบบเดียวกันนี้ก็ทำงานใน *Shigella*, *Listeria* และ *Lactococcus* แล้วอาร์เคียก็ทำลายรูปแบบนั้นลง โฮโมล็อกของ GAD ในจุลินทรีย์ทนความร้อนสูงยิ่ง *Thermococcus kodakarensis* ที่ตำแหน่งยีน TK1814 ถูกกำจัดออกและพบว่ามันดีคาร์บอกซิเลตแอสพาร์เตตแทน ป้อนเข้าสู่การสังเคราะห์เบตา-อะลานีนและโคเอนไซม์เอ โดยไม่มีความเกี่ยวข้องกับ GABA หรือการส่งสัญญาณใดๆ เลย *Pyrococcus* สร้าง GABA ส่วนญาติข้างเคียงของมันเล็กรูปพับเดียวกันนี้ไปยังที่อื่น พืชก็เล็งมันไปยังที่อื่นอีกเช่นกัน เข้าสู่ **GABA shunt** — GAD ในไซโทซอลบวกเอนไซม์ในไมโทคอนเดรียอีกสองตัว นำคาร์บอนออกจากกลูตาเมตแล้ววกกลับเข้าสู่วัฏจักรกรดซิตริก ทำหน้าที่เป็นสัญญาณความเครียดและ pH ไปพร้อมกัน นี่ไม่ใช่ commit เดียวที่ถูกสืบทอดมา แต่เป็นเครื่องมืออเนกประสงค์ที่ถูกหยิบขึ้นมาใช้ซ้ำแล้วซ้ำเล่า ด้วยเหตุผลเฉพาะถิ่นแต่ละครั้งไป

พืชยังทำสิ่งที่แปลกประหลาดกว่านั้นอีกด้วย ในวารสาร *Nature Communications* เมื่อเดือนกรกฎาคม 2015 Ramesh และคณะในกลุ่มวิจัยของ Matthew Gilliam ที่ Adelaide แสดงให้เห็นว่า GABA ควบคุมตัวขนส่งมาเลตที่กระตุ้นด้วยอะลูมิเนียมของข้าวสาลี TaALMT1 ผ่านลวดลายสั้นๆ ที่คล้ายกับตำแหน่งจับ GABA-A ในสัตว์เลี้ยงลูก

ด้วยนม กลายพันธุ์รวดเร็วแล้วความไวต่อ GABA ก็หายไป ในขณะที่การขนส่งตามปกติยังคงดำเนินต่อไป เป็นเรื่องจริงและจำเพาะเจาะจง — แต่ไม่ใช่ "ตัวรับ GABA ของพืช" ALMT เป็นตัวขนส่งประจุลบที่ไม่มีความเกี่ยวข้องเชิงโครงสร้างกับช่องสัญญาณแบบเพนตะเมอร์เลส GABA ปรับจูนมัน GABA ไม่ได้เปิดปิดมัน

ใครสร้าง GABA และใครเป็นผู้ฟังมันเป็นคำถามคนละข้อกัน และฝั่งผู้ฟังก็ยังแยกออกไปอีก แขนงที่เร็วคือซูเปอร์แฟมิลี Cys-loop ของช่องไอออนแบบเพนตะเมอร์ที่ควบคุมด้วยลิแกนด์ — ทำหน่วยย่อยล้อมรูปทรงกลาง แต่ละหน่วยถูกตรึงด้วยห่วงประจำตัวที่เย็บปิดระหว่างซิสเทอีนสองตำแหน่ง ซึ่งนั่นคือความหมายทั้งหมดของชื่อ — ถึงของโพรโทพอลนั่นเอง ในวารสาร Genome Biology เมื่อปี 2005 Tasneem, Iyer, Jakobsson และ Aravind พบว่าสถาปัตยกรรมทั้งหมด ทั้งโดเมนจับลิแกนด์และรูปทรงรวมกัน มีอยู่แล้วในแบคทีเรียหลายชนิดและในสกุลอาร์เคีย *Methanosarcina* และเสนอว่ามีการถ่ายถอดยีนตามแนวราบเพียงครั้งเดียวเข้าสู่สายยูคาริโอต บรรพบุรุษ ตามด้วยการเพิ่มจำนวนหนึ่งครั้งแยกออกเป็นแขนงที่จำเพาะต่อไอออนบวก (นิโคตินิกอะเซทิลโคลีน, เซโรโทนิน-3) กับแขนงที่จำเพาะต่อไอออนลบ (GABA-A, ไกลซีน) สองปีต่อมา Bocquet, Corringer, Changeux และคณะให้ร่างจริงแก่ข้ออ้างนั้น: GLIC เพนตะเมอร์ที่ทำงานได้จริงและถูกควบคุมด้วยโปรตอน จากไซยาโนแบคทีเรีย *Gloeobacter violaceus* ถึงบัดนี้เป็นของแบคทีเรีย

สิ่งที่สัตว์สร้างต่อ ยอดขึ้นมาจากมันนั้น เป็นเวลานานพอสมควรที่น้อยกว่าที่ตำราเรียนบอกไว้มาก Tsang, Ng, Xu และ Xue รายงานไว้ในปี 2007 ว่าสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังมียีนคู่บรรพบุรุษที่คล้าย GABA-A/ตัวรับไกลซีนอยู่เพียง คู่เดียว เท่านั้น ตัวรับ GABA-A และตัวรับไกลซีนที่แยกจากกันเป็นโปรตีนคนละตัว ตระกูลแอลฟา เบตา และแกมมา กลุ่มยีนสี่กลุ่มในมนุษย์บนโครโมโซม 4, 5, 15 และ X — ล้วนเป็นของสัตว์มีกระดูกสันหลังทั้งสิ้น สร้างขึ้นจากการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งหมด (WGD) สองครั้ง บวกกับการเพิ่มจำนวนแบบเรียงต่อกัน (tandem duplication) อีกหนึ่งครั้ง เบตา 3 กับแอลฟา 5 อยู่เป็นเพื่อนบ้านกันในกลุ่มยีนบนโครโมโซม 15 การแยกส่วนที่วิสัยัญแพทย์พึ่งพาอยู่นั้นอ่อนวัยยิ่งกว่าซากกรรไกรเสียอีก

แขนงที่ช้ากว่านั้นลึกกว่าเดิมอีก ตัวรับ GABA-B เป็นตัวรับที่จับคู่กับโปรตีนจี (GPCR) ตระกูล C ซึ่งไม่นำไอออนเลยแต่เริ่มปฏิกิริยาถูกโซ่ภายในแทน — ใช้เวลาเป็นวินาที

ไม่ใช่ मिलินาที่ กลุ่มวิจัยของ Krishnan และ Schiöth นับ GPCR ตระกูล C ได้ 33 ตัว ใน demosponge *Amphimedon queenslandica* เมื่อปี 2014 ซึ่งมีไฮโมล็อกชนิด mGluR/GABA-B รวมอยู่ด้วย ในสัตว์ตัวที่ Vol. I เคยแสดงให้เห็นแล้วว่า มีโครงสร้างหลังไซแนปส์แต่ไม่มีเซลล์ประสาทเลย ในดอกไม้ทะเล *Nematostella vectensis* ไฮโมล็อกของ GABA-B ที่ตัวมีกรดอะมิโนตกค้างที่จับกับ GABA และแบโคลเฟนซึ่งอนุรักษไว้ และแบโคลเฟนหยุดยั้งการเปลี่ยนผ่านจากพลาสมาไปเป็นโพลีป พร้อมทั้งลดทอนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ — งานวิจัยนี้ยังเป็นเพียงพรีปริ้นต์บน bioRxiv จากเดือนเมษายน 2019 สถานะการตรวจสอบโดยผู้ทรงคุณวุฒิยังไม่ได้รับการยืนยัน ลำดับนี้กลับหัวกลับหางจากสัญญาชดญาณ: การรับรู้ GABA แบบช้าได้รับการยืนยันแล้วในในดาเรียนและปรากฏอยู่เชิงโครงสร้างในฟองน้ำ ในขณะที่การยับยั้งชนิด GABA-A ระดับไซแนปส์แบบเร็วยังไม่มีตัวอย่างที่ยืนยันได้เลยในกลุ่มใดที่อยู่ต่ำกว่า Bilateria

ครึ่งหนึ่งของเรื่องไกลซินถูกคลี่คลายด้วยยาพิษและด้วยแมว สตริกนิน — สกัดจากเมล็ด *Strychnos nux-vomica* โดย Pelletier และ Caventou ในปี 1818–19 จากนั้นก็กลายเป็นตัวร้ายประจำในนิยายสืบสวนเสมอมา — เป็นตัวต้านแบบแข่งขันที่ตัวรับไกลซิน และมันฆ่าด้วยการยับยั้งการยับยั้ง: มันไม่ได้กระตุ้นอะไรเลย มันเพียงยกเบรกของไกลซินออกจากเซลล์ประสาทสั่งการ แล้วร่างกายก็ชักตัวเองจนตายด้วยปฏิกิริยาสะท้อนกลับของตัวมันเอง งานประจำวันของไกลซิน คือการยับยั้งแบบเร็วที่ครองอำนาจหลักในไขสันหลังและก้านสมอง ถูกตรึงไว้ได้โดย Aprison และ Werman ในปี 1965 ด้วยการวัดกรดอะมิโนอิสระในไขสันหลังแมว และพบว่าไกลซินที่เขาสวนหน้า (ventral horn) มีมากกว่าทั้ง GABA และกลูตาเมต อยู่ตรงจุดที่อินเตอร์นิวรอนยับยั้งรวมตัวกันพอดี การยืนยันตัวตนของ GABA เองมาถึงในอีกหนึ่งปีต่อมา เมื่อ Otsuka, Iversen, Hall และ Kravitz จับภาพมันขณะออกจากแอกซอนยับยั้งที่ระบุตัวได้เมื่อถูกกระตุ้น — ในกึ่งมังก์ที่ท่าทางของมันจะเป็นแกนเรื่องในบทที่สิบเอ็ดของ Vol. I ในเวลาต่อมา ไกลซินยังทำงานอีกฟากหนึ่งของกำแพงด้วย ในฐานะโคอะโกนิสต์ที่จำเป็นของตัวรับกระตุ้น NMDA แม้ว่าในสมองส่วนหน้าที่นั้นจะถูกยึดครองไปเป็นส่วนใหญ่โดย D-เซรีน ซึ่งระบุตัวได้โดย Wolosker และคณะในปี 2000 และมีฤทธิ์แรงกว่าที่นั่นสามถึงสี่เท่า ผู้สร้างของมันคือเอนไซม์เซรีนราซิเมส เก่าแก่กว่างานที่มันทำมาก: ตระกูลยีนนี้ครอบคลุมอย่างน้อยแปดไฟลัมของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง และเพิ่ม

จำนวนครั้งแรกที่บรรพบุรุษยูเมทาโซอัน หลังจากฟองน้ำแยกสายออกไปแล้ว
เอนไซม์เก่าแก่ การเดินสายมาที่หลัง — เรื่องราวของ GABA ที่เล่าในแบบย่อส่วน

เมื่อโฮโมโลยีโกหก

บททดสอบที่คมชัดที่สุดมาถึงในปี 2025 และมันทำให้สัญญาณผิดปกติอย่างรุนแรง จีโนมของ *Nematostella* มีช่องสัญญาณในซูเปอร์แฟมิลี GABA-A/ไกลซีนอยู่ 42 ตัว และ 37 ตัวในจำนวนนั้นอยู่ในการแตกแขนงเฉพาะของไนดาเรียนที่ดูเหมือน — จากทุกมาตรวัดลำดับพันธุกรรมที่มีอยู่ — เป็นชุดของตัวรับ GABA-A; *Hydra* มีส่วนร่วมอีกสิบตัวในการแตกแขนงเดียวกันนี้ Ojha และคณะโคลนสมาชิกที่ทดสอบได้ เจ็ดตัวจากชุดของ *Nematostella* และแสดงออกในโอโอไซด์ของ *Xenopus* — ไขกบ ซึ่งเป็นโฮสต์มาตรฐานสำหรับถามว่าช่องสัญญาณหนึ่งๆ ฟังสารตัวใด

ไม่มีตัวใดตอบสนองต่อ GABA เลย ไม่มีตัวใดตอบสนองต่อไกลซีนเลย สามตัวตอบสนองต่อกลูตาเมต และถูกตั้งชื่อใหม่ว่า nvGluCl-1, -2 และ -3 มันเป็นช่องที่จำเพาะต่อคลอไรด์อย่างแท้จริง — การแทนที่คลอไรด์ด้วยกลูโคเนตที่มีขนาดใหญ่กว่าเปลี่ยนศักย์การกลับขั้วไปตรงตามที่คุณค่าคลอไรด์ควรจะเป็นทุกประการ — และพิโครทอกซินตัวบล็อก GABA-A แบบดั้งเดิม ก็ล็อกมันได้เหมือนของจริงทุกอย่าง การตอบสนองต่อกลูตาเมตนี้ทำงานผ่านไลซีนเพียงตำแหน่งเดียวคือ K229 กลายพันธุ์ให้เป็นทรีโอนีนแล้วการตอบสนองก็หายไป งานวิจัยนี้ถูกเผยแพร่เป็นพรีปริ้นต์บน bioRxiv ในเดือนกรกฎาคม 2025 และตีพิมพ์ในวารสาร *Advanced Science* เมื่อเดือนพฤษภาคม 2026; บันทึกด้านล่างให้เกร็ดงานนี้ในฐานะที่ผ่านการตรวจสอบโดยผู้ทรงคุณวุฒิแล้ว

บทเรียนไม่ใช่ว่าช่องสัญญาณเหล่านี้เป็นของปลอม มันเป็นเรื่องจริง เก่าแก่ เป็นเพนตะเมอร์ นำคลอไรด์ และยับยั้งจริงๆ บทเรียนคือ อัตลักษณ์ของลิแกนด์ — คำที่ช่องสัญญาณหนึ่งๆ ฟังอยู่จริงๆ — ได้มาง่ายและเสียไปง่าย และไลซีนเพียงตำแหน่งเดียวก็นำมันได้ การกำกับชื่อโดยอาศัยโฮโมโลยี ซึ่งเป็นม้าใช้งานที่กำหนดชื่อให้ยีนในทุกจีโนมที่เพิ่งถูกถอดรหัส เคยบอกว่าตัวรับ GABA-A และผิดปกติในเรื่องเดียวกันที่สำคัญที่สุด ฟังก์ชันต้องถูกแสดงให้เห็นจริง ไม่ใช่อนุมานจากความคล้ายคลึงเพียงอย่างเดียว ทีโนฟอร์ยังคงย้ำประเด็นนี้ให้คมชัดขึ้น: จีโนมของพวกมัน ดังที่บทที่เก่าของ Vol. I

ได้พิสูจน์ไว้แล้ว มีตัวรับกลูตาเมตชนิดไอโอโนโทรปิกอยู่ แต่ไม่มีซูเปอร์แฟมิลีช่อง ไอออนลบแบบ Cys-loop อยู่เลยแม้แต่หน่วย

วินัยแบบเดียวกันนี้จัดการกับชั้นวางอาหารเสริมด้วย อย่างตรงไปตรงมามากกว่าจะ ง่าย ๆ ผิวเผิน วรรณกรรมเรื่องด่านกันเลือด-สมองขัดแย้งกับตัวเองมาตั้งแต่ปี 1958: การศึกษาในปี 1958, 1971 และ 1988 ไม่พบการข้ามผ่าน อีกลี้การศึกษาระหว่างปี 1980 ถึง 2002 พบการข้ามผ่านเพียงเล็กน้อยจี้ว และคำถามนี้ไม่เคยถูกทดสอบโดยตรงในมนุษย์เลย ในหนู GABA ออกจากสมองเร็วกว่าที่มันเข้าไปราวสิบเจ็ดเท่า — ซึ่งเพียงลำพังก็อาจเปลี่ยนแบบความซึมผ่านไม่ได้ในอวัยวะที่มีตัวขนส่ง GABA อยู่จริงตามที่แสดงให้เห็นแล้ว สิ่งที่ลำไส้เองทำกับโมเลกุลนี้มีหลักฐานที่มั่นคงกว่า: กลุ่มวิจัยของ Philip Strandwitz แยก KLE1738 แบคทีเรียในลำไส้มนุษย์ที่เติบโตได้ด้วย GABA และไม่มีสิ่งอื่นใดที่พวกเขาทดสอบเลย โดยพึ่งพา *Bacteroides fragilis* ให้ปล่อยมันออกมา — ผู้อาศัยในร่างกายมนุษย์ที่อาหารชนิดเดียวที่รู้จักคือคาร์วาไมของสมอง ด้านประโยชน์นั้น การทบทวนการทดลองในมนุษย์แบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกสืบถึงการทดลองของ Hepsomali, Groeger, Nishihira และ Scholey พบหลักฐานที่จำกัดสำหรับความเครียด และหลักฐานที่จำกัดมากสำหรับการนอนหลับ ดังนั้น: เราไม่รู้ว่า GABA แบบรับประทานไปถึงสมองได้หรือไม่ หรือไปถึงได้อย่างไร และหลักฐานจากการทดลองก็ยังเบาบาง ไม่ใช่ของปลอม แต่ก็ยังไม่ได้รับการพิสูจน์ ในขณะเดียวกัน ตระกูลตัวรับที่วิสามัญแพทย์ปิดเสียงลงอย่างสิ้นเชิงนั้น ก็เป็นตระกูลเดียวกับที่การทำลายตัวเองด้วยภูมิคุ้มกัน — แอนติบอดีต่อต้าน GAD65 บางครั้งควบคู่ไปกับ แอนติบอดีต่อต้านตัวรับไกลซีน — ก่อให้เกิดอาการเกร็งตัวและชักกระตุกของโรค stiff-person syndrome นี่ไม่ใช่โมเลกุลแห่งอารมณ์ มันคือปุ่มปรับที่แบกรับภาระ และร่างกายจะพังทลายเมื่อมันเลื่อนหลุด

สถานะที่ชัดเจนที่สุดคือช่องว่างที่มีรูปทรงแน่ชัด ครึ่งหนึ่งทั้งสองของการยับยั้งล้วน เก่าแก่ และเก่าแก่แยกจากกัน: เอนไซม์ดีคาร์บอกซิเลสที่หลากหลายไม่เลือกหน้า สร้าง GABA ในบางสายวิวัฒนาการ และสร้างสิ่งที่ต่างออกไปโดยสิ้นเชิงในสายอื่น กับถึงแบคทีเรียที่ถูกยืมไปใช้เพื่อจุดประสงค์ที่ไม่มีใครสืบค้นค้นหาได้ สิ่งที่ไม่มีการกำหนดอายุได้คือความบังเอิญ — ช่วงเวลาที่สายวิวัฒนาการหนึ่งซึ่งบังเอิญสังเคราะห์ GABA ได้ ก็บังเอิญวิวัฒนาการช่องที่จดจำมันได้ด้วย ในเซลล์เดียวกัน ในเวลาเดียวกัน การประจวบเหมาะกันนั้น ไม่ใช่ส่วนใดส่วนหนึ่งเพียงลำพัง คือ commit ที่คุ้มค่าแก่

การค้นห และบันทึกที่กว้างเปล่าพอดีตรงจุดที่มันควรจะอ่านได้ โมเลกุลตัวถัดไป
ต่อเรียงในทางตรงข้ามกัน: มันคอมมิตแต่เนิ่นๆ แพร่กระจายไปทั่วทุกหนแห่ง และตั้ง
ถิ่นฐานส่วนใหญ่ของตัวมันเองอยู่ในที่ซึ่งไม่เกี่ยวข้องอะไรเลยกับการคิด

Commit Ledger

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ |

|---|---|---|---|

| การสังเคราะห์ GABA (GAD ในฐานแม่แบบโฮสต์) | ไม่มีวันที่กำเนิดเดียวที่ปกป้อง
ได้; กิจกรรมจำเพาะต่อ GABA ดูเป็นแบบหลายสายกำเนิด — *Pyrococcus* ให้ผลบวก
Thermococcus ถูกนำไปใช้ใหม่เป็นแอสพาร์เตตดีคาร์บอกซิเลส (จีโนมิกส์เชิง
เปรียบเทียบ ยืนยันด้วยการน็อกเอาต์ยีน) | **C** | แผนภูมิวิวัฒนาการจำเพาะต่อ GAD ที่
กำหนดอายุไว้ พร้อมการสร้างสรรค์ต้นบรรพบุรุษขึ้นใหม่ทั่วทั้งอาร์เคีย |

| GABA shunt ในพืช | ไม่ระบุอายุในแหล่งข้อมูลที่ค้นพบ; ถูกเรียกว่า "เก่าแก่และ
อนุรักษ์ไว้" โดยไม่มีแผนภูมิวิวัฒนาการอ้างอิง (เป็นเพียงข้ออ้างลอยๆ) | **D** | แผนภูมิ
วิวัฒนาการของ GAD ที่กำหนดอายุไว้ ครอบคลุมตั้งแต่สาหร่ายคาโรไฟต์ →
ไบรโอไฟต์ → พืชมีท่อลำเลียง |

| สถาปัตยกรรมช่องสัญญาณ Cys-loop ก่อนจะมีความจำเพาะต่อลิแกนด์ใดๆ | มีอยู่
ในแบคทีเรียและอาร์เคียหนึ่งสกุล จึงต้องเกิดก่อนสัตว์อย่างแน่นอน; ไม่มีวันที่เป็น
ตัวเลข — จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบ บวกโครงสร้างแบคทีเรียที่ถูกไขแล้วหนึ่ง
โครงสร้าง | **B** | การชี้ขาดว่าเป็นการถ่ายทอดยีนตามแนวราบเพียงครั้งเดียว เทียบกับ
การถ่ายทอดหลายครั้งหรือการสืบทอดตามแนวดิ่ง |

| ยีนคู่ที่คล้ายตัวรับ GABA-A/ไกลซีน (การดำรงอยู่; ลิแกนด์ยังไม่ยืนยัน) | $\leq$
บรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน (bilaterian): crown Bilateria 595.7–688.3 Mya,
นาฬิกาโมเลกุลแบบเบย์เซียน (dos Reis et al. 2015, ผ่าน Vol. I บทที่ 09) | **B** | การ
ระบุลิแกนด์เชิงฟังก์ชันของยีนคู่นี้โดยเฉพาะ ในไบลาทีเรียนฐานราก |

| การยับยั้งชนิดไอโอโนโทรปิกที่ควบคุมด้วย GABA แบบเร็ว (ฟังก์ชัน GABA-A ที่แท้
จริง) | ยังไม่มีการพิสูจน์ในกลุ่มที่ต่ำกว่า Bilateria ณ ปี 2026 และไม่พบใน

Nematostella จากการทดสอบเชิงฟังก์ชัน; ขอบล่างไม่ทราบแน่ชัด ขอบบน $\leq$ 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 จากไบลาที่เรียนยุคต้นตัวใดก็ตาม |

| การดำรงอยู่ของตัวรับ GABA-B (เมตาบอโทรปิก) | ทำงานได้จริงใน Cnidaria ปรากฏเชิงโครงสร้างใน demosponge ก่อนมีระบบประสาทอย่าง Amphimedon; การสำรวจจีโนมบวกละอิมวิทยา ไม่มีวันที่จากนาฬิกาโมเลกุล | **B** โดยรวม · **C** สำหรับการจับในระดับฟองน้ำ (จากโฮโมโลยีเท่านั้น) | การทดสอบการจับลิแกนด์หรือการทดสอบเชิงฟังก์ชันของโฮโมล็อกตระกูล C ในฟองน้ำ |

| GABA ได้รับการยืนยันว่าเป็นสารสื่อประสาทยับยั้งที่ไซแนปส์ | 1966 — การปล่อยที่กระตุ้นได้จากเอกซอนยับยั้งที่ระบุตัวได้; บันทึกเชิงเอกสาร ไม่ใช่ค่าประมาณจากนาฬิกาโมเลกุล | **A** (การค้นพบปี 1950, การระบุตำแหน่งปี 1957–63, การปล่อยปี 1966) | ไม่เกี่ยวข้อง — บันทึกทางประวัติศาสตร์ |

| ไกลซีนได้รับการยืนยันว่าเป็นสารสื่อประสาทยับยั้ง | 1965 — การวัดความเข้มข้นเฉพาะบริเวณในไขสันหลังแมว ได้รับการยืนยันเพิ่มเติมในภายหลัง | **B** | ไม่เกี่ยวข้อง — บันทึกทางประวัติศาสตร์ |

| D-เซรีนในฐานะโคอะโกนิสต์ของ NMDA (บทบาทที่โดดเด่นในมนุษย์) | 2000 — การระบุตัวตนทางชีวเคมี ทำซ้ำได้อย่างกว้างขวาง; ตระกูลราซีเมสเพิ่มจำนวนครั้งแรกที่บรรพบุรุษยูเมทาโซน หลังฟองน้ำแยกสายออกไป (จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบ) | **A** ฟังก์ชัน · **C** อายุของเอนไซม์ที่ถูกควบคุม | การสร้างสถานะบรรพบุรุษขึ้นใหม่ของการควบคุมเซรีนราซีเมสนอกกลุ่มคอร์เดต |

| การยับยั้งในตัวเอง (การเพิ่มซ้ำแบบเร็วที่ควบคุมด้วยเคมี ไม่ว่าลิแกนด์ใด) | ยืนยันแล้วใน Cnidaria — ช่องคลอไรด์ที่ควบคุมด้วยกลูตาเมตและผลของ GABA-B ใน Nematostella และ Hydra; ยังไม่ชัดเจนว่ามันเกิดก่อนการแยกสายไนดาเรียน/ทีโนฟอร์หรือไม่ เนื่องจากทีโนฟอร์ไม่มีซูเปอร์แฟมิลีช่องไอออนลบแบบ Cys-loop เลย | **B**

ใน Cnidaria · D ก่อน Cnidaria | ช่องสัญญาณ Cys-loop ที่จำเพาะต่อไอออนลบซึ่งยืนยันแล้ว ไม่ว่าลิแกนด์ใด ในจีโนมที่โนฟอร์ |

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: ยีนที่คล้ายตัวรับ GABA-A/ไกลซีนจากสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังกลุ่มโปลาที่เรียนฐานราก ถูกโคลนในเชิงฟังก์ชันและแสดงให้เห็นว่าตอบสนองต่อ GABA เองได้จริง ผลักดันให้การยับยั้งชนิดไอโอโนโทรปิกที่ควบคุมด้วย GABA อย่างแท้จริง ตกลงไปอยู่ใน Bilateria ยุคต้นหรือลึกกว่านั้น แทนที่จะปล่อยให้มันไม่มีการระบุอายุอยู่ตรงนั้นอย่างพื้นฐานในปัจจุบันเป็นอยู่

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](#)
- **2003** · Capitani et al., "Crystal structure and functional analysis of E. coli glutamate decarboxylase" — [EMBO Journal](#)
- **2012** · "Glutamate decarboxylase-dependent acid resistance in orally acquired bacteria" — [Molecular Microbiology](#)
- **2014** · Knockout of *Thermococcus kodakarensis* TK1814, showing aspartate-decarboxylase function — [Journal of Bacteriology](#)
- **2015** · Ramesh et al., "GABA signalling modulates plant growth by directly regulating the activity of plant-specific anion transporters" — [Nature Communications 6:7879](#)
- **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](#)
- **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](#)
- **2007** · Tsang, Ng, Xu & Xue, "The Evolution of GABAA Receptor-Like Genes" — [Molecular Biology and Evolution 24\(2\):599–610](#)
- **2014** · Krishnan, Dnyansagar, Sällman Almén, Williams, Fredriksson, Manoj & Schiöth, Family-C GPCRs in Amphimedon — [BMC Evolutionary Biology](#)
- **2019** · GABA-B receptors and baclofen-arrested metamorphosis in *Nematostella* — [bioRxiv 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](#); first posted as [bioRxiv 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](#)
- **1966** · Otsuka, Iversen, Hall & Kravitz, "Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster" — [PNAS 56:1110](#)
- **2000** · Wolosker et al., "D-Serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor" — [PNAS 97:4926](#)
- **2015** · Serine/aspartate racemase across invertebrate phyla — [Amino Acids](#), with [2022 follow-up](#)
- **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](#)
- **2019** · Strandwitz et al., "GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota" — [Nature Microbiology 4:396–403](#)
- **2018** · McVean, "GABA Supplements: Glorious, Gimmicky or Just Garbage?" — [McGill Office for Science and Society](#) — **science communication, not primary literature**
- **2015** · "Antibodies to Inhibitory Synaptic Proteins in Neurological Syndromes Associated with Glutamic Acid Decarboxylase Autoimmunity" — [PMC4361655](#)

04. เซโรโทนิน: เทอร์โมสตัทของร่างกาย

มีดบาดนิ้วในครัว เปิดแผลตื้น ๆ ขวางปลายนิ้ว ภายในไม่กี่วินาที เกล็ดเลือดก็พากันกรูเข้าไปอุดช่องว่างนั้นและเกาะติดกันเอง โดยแต่ละตัวพกพาเซโรโทนินที่มันไม่ได้สร้างขึ้นเองแม้แต่หน่อย เกล็ดเลือดสร้างโมเลกุลนี้เองไม่ได้เลย มันได้เซโรโทนินมาด้วยการดูดซึมจากพลาสมาเลือดผ่าน SERT ตัวขนส่งเซโรโทนิน แล้วบรรจุไว้ในแกรนูลหนาแน่น 2 ถึง 8 เม็ดต่อตัว ด้วยตัวขนส่งในเวสิเคิลที่ชื่อ VMAT-1 เมื่อถึงบาดแผลมันจะปลดปล่อยแกรนูลออกมา และเซโรโทนินที่หลั่งออกก็ไปตกลงบนตัวรับบนพื้นผิวของตัวมันเอง คือ 5-HT_{2A} และ 5-HT₃ การเกาะกลุ่มยิ่งทวีความรุนแรง หลอดเลือดหดตัว เลือดหยุดไหลช้าลง ทั้งหมดนี้เป็นวงจรเคมีปิดที่ไม่มีเส้นประสาทเข้ามาเกี่ยวข้องเลยสักจุดเดียว สารเคมีสมองที่โด่งดังที่สุดในโลกเพิ่งทำหน้าที่กะหนึ่ง ในฐานะผู้รับเหมาด้านโลจิสติกส์

เซโรโทนินราวร้อยละ 90 ถึง 95 ในร่างกายมนุษย์ — ตัวเลขช่วงที่ถูกอ้างซ้ำกันอย่างแพร่หลายมากกว่าจะเป็นค่าวัดที่สับย่อนแหล่งที่มาได้ค่าเดียว — ถูกสร้างและเก็บไว้ในลำไส้ โดยเซลล์เอนเทอโรโครมาฟฟิน ซึ่งมีสัดส่วนไม่ถึงร้อยละ 1 ของเซลล์ที่บุผนังลำไส้ ในปี 2017 Nicholas Bellono, James Bayrer, David Julius และคณะ แสดงให้เห็นในวารสาร Cell ว่าเซลล์เหล่านี้คืออะไรกันแน่ นั่นคือตัวรับรู้ทางเคมีที่เดินสายเชื่อมกับเส้นประสาทรับความรู้สึก มันตรวจจับแรงยืด สารระคายเคืองทางเคมี และผลพลอยได้จากแบคทีเรีย แล้วปล่อยเซโรโทนินไปยังปลายเส้นประสาทรับความรู้สึก และไปยังเซลล์ประสาทลำไส้ (enteric neurons) ที่ Michael Gershon ทำให้เป็นที่รู้จักในปี 1998 ในชื่อ "สมองที่สอง" เซลล์เหล่านี้ไม่ได้สร้างจากสันประสาท (neural crest) ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อต้นกำเนิดของเซลล์นิวโรเอนโดครินส่วนใหญ่ งานด้านพัฒนาการชี้ว่ามันมาจากชั้นเอนโดเดิร์มของลำไส้ ย่อยอาหารมือหนึ่งกับปิดแผลหนึ่งแผล สองหน้าที่ ไม่มีไซแนปส์ในหน้าที่ใดเลย

เล่ม 1 ได้กำหนดอายุบางส่วนของอดีตโมเลกุลตัวนี้ไปแล้ว โดยตามรอยเอนไซม์สังเคราะห์เซโรโทนิน คือทริปโตเฟนไฮดรอกซิเลส ย้อนลึกเลยพันสัปดาห์จนถึงตระกูลเอนไซม์ไฮดรอกซิเลสที่พึ่งพาเทอรินในโพรคาริโอต พบชุดเครื่องมือเอมีนทั้งชุดทำงานอยู่แล้วในซิลิเกตที่ไม่มีระบบประสาทเลย และเฝ้าดูลึอบสเตอร์ยึดตัวขึ้นจาก

การฉีดเซโรโทนิน แล้วผ่าดูข้อโต้แย้งที่ตามมา สิ่งที่เล่ม 1 ไม่เคยกำหนดอายุไว้เลยคือ ฝั่งผู้รับสัญญาณ โมเลกุลที่ไม่มีตัวรับก็เป็นเพียงสารเคมี ไม่ใช่สัญญาณ และตัวรับนี้เองคือที่ที่ commit ของบพนี้อาศัยอยู่

ในมนุษย์มีตัวรับเหล่านี้อยู่ 14 ตัว มาจากยีนราว 18 ตัว จัดกลุ่มเป็น 7 ตระกูล คือ 5-HT1 ถึง 5-HT7 จำนวน 13 ชนิดย่อยใน 6 ตระกูลเป็นตัวรับที่จับคู่กับจีโปรตีน (G-protein-coupled receptor, GPCR) — โปรตีนที่พาดผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ 7 รอบและส่งสารเข้าสู่ภายในเซลล์ผ่านจีโปรตีนอย่างช้า ๆ มีอยู่หนึ่งตระกูลที่ไม่เป็นเช่นนั้น 5-HT3 เป็นช่องไอออนที่ควบคุมด้วยลิแกนด์ (ligand-gated ion channel) จากตระกูลใหญ่ Cys-loop เมื่อเซโรโทนินจับ ช่องก็เปิดออก แคตไอออนไหลทะลักผ่านภายในไม่กี่มิลลิวินาที เป็นกลุ่มโครงสร้างที่ไม่เกี่ยวข้องกันเลยแต่ถูกนำมาต่อเข้ากับลิแกนด์ตัวเดียวกัน ตัวรับชนิด 5-HT7 ตัวแรกที่เคยถูกโคลนได้มาจากแมลงวันผลไม้ ส่วนฉบับของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมถูกพบภายหลังจากความคล้ายคลึงทางพันธุกรรม (homology) กับยีนของแมลงวัน ไม่ใช่ในทางกลับกัน

หนอนตัวกลม (nematode) สร้างตัวรับของตัวเองขึ้นมาต่างหาก C. elegans มี MOD-1 ซึ่ง Rajesh Ranganathan, Stephen Cannon และ Robert Horvitz อธิบายไว้ในวารสาร Nature เมื่อปี 2000 ว่าเป็นช่องคลอไรด์ที่ควบคุมด้วยเซโรโทนิน มีความเหมือนกับตัวรับ GABA และไกลซินอยู่ราวร้อยละ 30 เป็นไอโอโนโทรปิกเช่นเดียวกับ 5-HT3 แต่ให้แอนไอออนผ่านแทนที่จะเป็นแคตไอออน และไม่พบในสัตว์มีกระดูกสันหลังเลย เล่ม 1 เคยพบรูปแบบเดียวกันนี้ในตัวรับโดปามีนแบบเร็วของปลาหมึกยักษ์ โมเลกุลถูกสับทอมาเพียงครั้งเดียว แต่วิธี "ไดยิน" มันแบบรวดเร็วถูกประดิษฐ์ขึ้นมากกว่าหนึ่งครั้ง บนโครงร่างใดก็ตามที่สายพันธุ์หนึ่งมีอยู่ในมือ

ตัวรับตัวเดียวแบกรับชื่อเสียงส่วนใหญ่ของโมเลกุลนี้ไว้ LSD และไซโลไซบินเป็นตัวกระตุ้นที่ 5-HT2A และตัวรับตัวนี้ตัวเดียวคือจุดยึดของฤทธิ์ต่อการรับรู้ของมนุษย์ — เกสซ์วิทยาที่ David Nichols วางกรอบไว้ในวารสาร Pharmacological Reviews ปี 2016 แต่ชื่อเสียงไม่ใช่หน้าที่ และชื่อเรียกยอदनนิยมของโมเลกุลตัวนี้ล้มเหลวเมื่อเทียบกับหลักฐาน คำอธิบายของ Deakin และ Graeff ระบุว่าเซโรโทนินประมวลผลเหตุการณ์เชิงลบที่ต้องหลีกเลี่ยง ไม่ใช่เหตุการณ์เชิงรางวัล และในปี 2009 Molly Crockett, Luke Clark และ Trevor Robbins แสดงให้เห็นในวารสาร The Journal of

Neuroscience ว่าการลดทริปโตเฟนอย่างเฉียบพลัน ซึ่งเป็นวัตถุดิบตั้งต้นของ เซโรโทนิน จะลบล้างการชะลอพฤติกรรมที่เกิดจากการลงโทษไปโดยเฉพาะ โดยไม่ต้องการตอบสนองที่ขับเคลื่อนด้วยรางวัลเลย โมเลกุลที่คำสั่งซึ่งทำซ้ำได้แน่นอนที่สุดของมันคือ จงรอ ย่อมเป็นตัวเลือกที่แย่มากสำหรับการเป็น "สารเคมีแห่งความสุข" มันใกล้เคียงกับเทอร์โมสแตทมากกว่า มันไม่ได้เลือกอุณหภูมิ มันแค่รักษาอุณหภูมิหนึ่งเอาไว้

แล้วเทอร์โมสแตทตัวนี้ถูกติดตั้งเมื่อไร สำหรับตระกูลตัวรับ มีตัวเลขอยู่เพียงค่าเดียวในวรรณกรรม และมันมีอายุสามสิบล้านปีแล้ว ในปี 1994 Stephen Peroutka และ T. A. Howell พบความคล้ายคลึงทางพันธุกรรมต่ำกว่าร้อยละ 25 ระหว่างตัวรับ 5-HT ชนิดจับคู่กับจีโปรตีนสามกลุ่มใหญ่ แล้วนำความแตกต่างนั้นไปเทียบกับนาฬิกาของพื้นที่ อัตราการเปลี่ยนแปลงร่ายละเอียด 1 ต่อสิบล้านปี ผลที่ได้คืออายุของตัวรับ 5-HT ตั้งเดิมที่มากกว่า 700 ถึง 800 ล้านปี เมื่อวางเทียบกับพื้นฐานของสัตว์กลุ่มแรกที่คลังข้อมูลนี้ยึดถือ — crown Metazoa ที่ 649.8 ถึง 833.5 ล้านปี จากการวิเคราะห์แบบเบย์เซียนของ dos Reis และคณะในวารสาร Current Biology ปี 2015 — วันที่ของตัวรับก็ไปตกอยู่ที่ปลายเก่าของช่วงนั้น ในขณะที่ปลายอ่อนของมันเองกลับเก่าแก่กว่าที่สัตว์จะได้รับอนุญาตให้เป็นได้ ผลลัพธ์นี้อาจเป็นข้อมูลจริงเกี่ยวกับบรรพบุรุษก่อนยุคสัตว์ หรือไม่ก็เป็นเพียงสิ่งประดิษฐ์จากวิธีวัด นาฬิกาอัตราคงที่ที่ไม่มีการเทียบมาตร ด้วยฟอสซิลและไม่มีแบบจำลองอัตราผ่อนคลาย (relaxed-rate) คือเครื่องมือชนิดที่เล่น 1 เคยเตือนไว้ และยังไม่มีการทำตระกูลนี้ซ้ำด้วยวิธีสมัยใหม่เลย การไม่มีอยู่ของมันคือสถานะล่าสุดของศาสตร์นี้ ไม่ใช่แค่เชิงอรรถ

สิ่งที่ยืนยันอยู่ได้โดยไม่ต้องพึ่งนาฬิกานั้นมันคงกว่า ตัวรับชนิด 5-HT₁, 5-HT₂ และ 5-HT₇ ที่โคลนได้โดยตรงจากสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง วางตำแหน่งตระกูลนี้ไว้ก่อนจุดแยกโปรโตสโตม-ดิเวเทอโรสโตม — เก่าแก่กว่า 600 ล้านปีตามธรรมเนียม 642 ถึง 761 ล้านปีตามนาฬิกา และ 558 ถึง 575 ล้านปีเมื่อปล่อยให้หินเป็นผู้เทียบมาตร

ข้อโต้แย้งที่เส้นแบ่งโบลาคีเรียน

เส้นแบ่งที่อยู่ต่ำลงไปกว่านั้นยังเป็นข้อถกเถียงที่มีชีวิตอยู่ในเดือนมิถุนายน 2023 Matthew Goulty, Roberto Feuda และคณะ เสนอในวารสาร Nature

Communications ว่าระบบโมโนอะมีนทั้งระบบ — เอนไซม์สังเคราะห์ ตัวขนส่งใน เวลิเคิล ตัวรับ — เป็นสิ่งประดิษฐ์ของสัตว์สมมาตรสองด้าน (bilaterian) โดยไม่พบใน ไนดาเรียน พลาโคซัว ทีโนฟอร์ และฟองน้ำเลย ในปี 2026 Luis Yañez-Guerra, Gáspár Jékely และคณะ ได้แย้งเรื่องนี้ในวารสาร Current Biology พวกเขาหาหลักฐานให้ตัวรับที่จับคู่กับจีโปรตีนที่ยังไม่ทราบคู่จับ (deorphanize) จำนวนห้าตัวจาก พลาโคซัว *Trichoplax adhaerens* — การหาหลักฐานให้ตัวรับกำพริาคืองานที่ค้นหาลำดับตามธรรมชาติของตัวรับที่มีการบันทึกไว้แล้ว — และสี่ในห้าตัวนั้นตกอยู่ในกลุ่ม ตัวรับเมลาโทนิของ bilaterian ทั้งห้าตัวตอบสนองต่อไทรามีน ทริปตามีน หรือ ฟีนีทาลามีน ซึ่งล้วนเป็นเอมีนร่องรอย (trace amine) ที่พลาโคซัวสร้างได้ในขั้นตอน เอนไซม์เพียงขั้นเดียว เซโรโทนินก็จับได้เหมือนกัน แต่จับได้อ่อนกว่ามาก — อ่อนกว่า สองถึงสามอันดับ — และพลาโคซัวไม่มีทั้งทริปโตเฟนไฮดรอกซิเลสและ AANAT เลย จึงไม่สามารถสร้างเซโรโทนินหรือเมลาโทนินได้เลยแม้แต่ขั้นเดียว การอ่านผลอย่าง ชัดตรงนั้นแคบกว่าพาดหัวข่าวทั้งสองฝ่าย โครงร่างของตัวรับมีมาก่อน Bilateria แต่ การส่งสัญญาณที่จำเพาะต่อเซโรโทนินยังคงดูเหมือนเป็นของ bilaterian หรือใหม่ กว่านั้น — แบบแผนเดียวกับที่เล่ม 1 เคยพบในฟองน้ำที่มีโครงสร้างหลังไซแนปส์แต่ไม่มีตัวรับโดมาเกาะเลย Jékely ผู้ที่เล่ม 1 เคยพบตอนที่เขาวางรากฐานว่าการส่ง สัญญาณแบบนอร์อะดรีนาลีนอยู่ร่วมกับออกโทพามีนมาตั้งแต่บรรพบุรุษร่วมสุดท้าย ของ bilaterian กำลังยืนยันการข้อโต้แย้งแบบเดียวกันอีกครั้ง นั่นคือชิ้นส่วนต่าง ๆ เก่า แก่กว่าหน้าที่การงานของมัน

เมลาโทนินมีเรื่องราวสั้น ๆ เพียงบรรทัดเดียว มันคืออนุพันธ์กลางคั่นของ เซโรโทนิน ถูกอะเซทิลเลตด้วย AANAT — เอนไซม์ที่กิจกรรมของมันแกว่งขึ้นลงราว ร้อยเท่าระหว่างกลางวันกับกลางคืน — แล้วจึงถูกเมทิลเลต เล่ม 1 กำหนดจุดกำเนิด ของมันไว้ที่ราว 3.0 ถึง 2.5 พันล้านปีก่อน เป็นการอนุมานทางธรณีวิทยาในระดับ ความสำคัญ (order-of-magnitude) ที่ผูกกับเหตุการณ์ออกซิเจนครั้งใหญ่ (Great Oxidation Event) มากกว่าจะผูกกับนาฬิกา อนุพันธ์ตัวนี้มีวันที่ระบุได้ แต่กลไกที่อ่าน โมเลกุลต้นทางกลับไม่มี

ซึ่งเหลือทิ้งไว้แค่กับดักหนึ่งข้อ ฟลูออออกซิทีนถูกค้นพบเมื่อวันที่ 24 กรกฎาคม 1972 โดย David Wong, Ray Fuller, Bryan Molloy และ Klaus Schmiegel ที่บริษัท Eli Lilly ในข้อสารประกอบ Lilly 110140 และได้รับอนุมัติในชื่อโปรแซค (Prozac) เมื่อ

วันที่ 29 ธันวาคม 1987 กลไกของมันไม่มีข้อโต้แย้ง มันปิดกั้น SERT — ตัวขนส่งตัวเดียวกับที่เกล็ดเลือดในฉากเปิดเรื่องใช้งาน — ทำให้เซโรโทนินถูกดึงกลับจากไซแนปส์น้อยลง เชื้อสายของตัวขนส่งตัวนี้เป็นเรื่องของโครงสร้างพับ (fold) ไม่ใช่หน้าที่ โครงสร้างของมันถูกไขได้ผ่านตัวขนส่งลิพิดของแบคทีเรียที่ไม่ได้ขนส่งเอมีนใด ๆ เลยแม้แต่เล็กน้อย ส่วนคำถามว่าการปิดกั้น SERT รักษาภาวะซึมเศร้าได้ด้วยการแก้ไขภาวะขาดเซโรโทนินหรือไม่ นั่นเป็นข้ออ้างคนละเรื่องและยังเป็นที่ถกเถียง Andrea Cipriani และคณะ พบในวารสาร The Lancet ปี 2018 ว่ายาแก้ซึมเศร้าทั้ง 21 ชนิดที่ศึกษาล้วนดีกว่ายาหลอก ด้วยขนาดผลรวมที่ไม่มากนักและความหมายทางคลินิกยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ Joanna Moncrieff และคณะ พบในวารสาร Molecular Psychiatry ปี 2022 — ครอบคลุมทั้งระดับเซโรโทนินและเมแทบอลิซึมของมัน การถ่ายภาพตัวรับและตัวขนส่ง การศึกษาการลดสาร และการศึกษาความสัมพันธ์เชิงยีน — ว่าไม่มีหลักฐานที่สอดคล้องกันเลยว่าภาวะซึมเศร้าเกิดจากเซโรโทนินที่ต่ำลง บทปริทัศน์นี้ก่อให้เกิดคำตอบได้อย่างเป็นทางการในวารสารเดียวกันเมื่อปี 2023 ประสิทธิภาพกับกลไกเป็นข้ออ้างที่แยกจากกันได้ และยังมีข้อโต้แย้งในที่นี้ ทั้งชีววิทยาของอารมณ์ก็มีเล่มของตัวเองอยู่แล้วในคลังข้อมูลนี้ เล่มนี้ทำหน้าที่กำหนดอายุ commit เท่านั้น

วันที่ที่ควรเชื่อถือได้ในตอนนี้ล้วนเป็นเรื่องของชิ้นส่วน ไม่ใช่เรื่องของหน้าที่การงาน เอนไซม์สังเคราะห์หมีเชื้อสายแต่ไม่มีนาฬิกา กระจกตัวรับมีนาฬิกาแต่ไม่มีการเทียบมาตร ตัวขนส่งมีโครงสร้างพับแต่ไม่มีสินค้าที่กำหนดอายุได้ และสองหน้าที่ที่โมเลกุลตัวนี้แสดงออกชัดเจนที่สุดในร่างกายมนุษย์กลับไม่มีวันที่เชิงพงศาวลีเลยแม้แต่วันเดียว บันทึกที่บางเบาสำหรับโมเลกุลที่ถูกพูดถึงมากที่สุดในหัวมนุษย์ — และความบางเบานั้นเองคือข้อค้นพบ โมเลกุลตัวถัดไปในหนังสือเล่มนี้ไม่ได้ขอให้สัตว์ตัวหนึ่งนั่งอยู่กับที่ มันขอให้สัตว์ตัวนั้นออกไปคว้านมา

Commit Ledger

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ |

|---|---|---|---|

| การสังเคราะห์ (ทริปโตเฟนไฮดรอกซิเลส) | ไม่มีวันที่จากนาฬิกา สืบตามลำดับ พันธุกรรมได้ถึงตระกูลไฮดรอกซิเลสก่อนยุคสัตว์ และไม่พบในฟองน้ำ ทีโนฟอร์ และ ฟลาโคซัว | D | แผนภูมิวิวัฒนาการแบบนาฬิกาผ่อนคลายที่เทียบมาตรด้วยฟอสซิล ของตระกูลไฮดรอกซิเลส นั้น |

| ตระกูลตัวรับ (การแตกแขนงของ 5-HT GPCR) | >700–800 ล้านปี จากนาฬิกาการ แทนที่อัตราคงที่ปี 1994; และแยกต่างหาก ก่อนจุดแยกโปรโตสโตม-ดิเวเทอโรสโตม (>600 ล้านปีตามธรรมเนียม; 642–761 ล้านปีตามนาฬิกา; 558–575 ล้านปีเทียบ มาตรด้วยฟอสซิล) จากการโคลนในสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง | B | การวิเคราะห์ซ้ำแบบ เบย์เซียนด้วยนาฬิกาผ่อนคลายและหลายจุดเทียบมาตรของตระกูลนี้ — ยังไม่มีใคร ลงมือทำ |

| การรับสัญญาณแบบเร็ว (ไอโอโนโทรปิก) | ไม่มีวันที่ระบุ โครงร่าง Cys-loop ถูกเรียก ใช้ซ้ำอย่างน้อยสองครั้ง — เป็นช่องแคตไอออนในสัตว์มีกระดูกสันหลัง เป็นช่องแอน ไอออนในหนอนตัวกลม ไม่มีฝ่ายใดมีอีกแบบหนึ่ง | D | แผนภูมิวิวัฒนาการ Cys-loop ที่เทียบมาตรแล้ว ระบุตำแหน่งกิ่งก้านที่ควบคุมด้วยเซโรโทนินแต่ละกิ่ง |

| ตัวขนส่ง (SERT): โครงร่างพับ กับ สีน้า | โครงร่างพับมีมาก่อน bilaterian สืบไปถึง แบคทีเรียได้ด้วยผลึกศาสตร์ของ LeuT; การขนส่งที่จำเพาะต่อเอมีนไม่มีวันที่ระบุ | C | โปรตีนโครงร่างพับแบบ LeuT ของแบคทีเรียที่แสดงให้เห็นว่าขนส่งเอมีนได้ตาม ธรรมชาติ |

| การส่งสัญญาณประสาทที่จำเพาะต่อเซโรโทนิน | เป็นข้อถกเถียงที่เส้นแบ่ง Bilateria: สิ่งประดิษฐ์ของ bilaterian ตามจีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบปี 2023 เทียบกับ โครงร่างที่ปรับจนมาเพื่อเอมีนร่องรอยตั้งแต่ก่อน bilaterian ตามการหาลิแกนด (deorphanization) ปี 2026 | C | การส่งสัญญาณที่จำเพาะต่อเซโรโทนิน ไม่ใช่แบบ ทัวไปสำหรับเอมีนร่องรอย ที่แสดงหน้าที่ได้จริงในสัตว์ที่ไม่ใช่ bilaterian |

| บทบาทในลำไส้ (เอนเทอโรโครมาฟิน) | ไม่มีวันที่เชิงพงศาวลี มีเพียงหลักฐานด้าน พัฒนาการ — กำเนิดจากเอนโดเดิร์ม ไม่ใช่ชั้นประสาท | D | นาฬิกาข้ามสปีชีส์หรือ หลักฐานฟอสซิลที่สัมพันธ์กับกำเนิดของเซลล์เอนเทอโรโครมาฟิน |

| บทบาทในเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือด | มีอายุมาก่อนกลไก SERT และ VMAT-1 ที่มันยืมใช้ไม่ได้ เกล็ดเลือดไม่สังเคราะห์สิ่งใดในนี้เองเลย และวันที่ของ SERT เองก็ยังไม่ตายตัว | D | วันที่ของการแยกตัวของ SERT จากตัวขนส่งโมโนอะมีนสายพี่น้อง |

| บทบาทที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์ในมนุษย์ | กำหนดอายุไม่ได้ตามที่ตั้งคำถามไว้ — อารมณ์ไม่ใช่เหตุการณ์เชิงพงศาวลีที่แยกเป็นจุด ๆ ได้ และกลไกในมนุษย์ที่มีชีวิตอยู่ปัจจุบันก็ยังไม่ยุติ | D | ไม่มีเลย เพราะนี่คือคำถามเรื่องกลไก ไม่ใช่คำถามเรื่องเวลา |

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: พบสิ่งมีชีวิตที่ไม่ใช่ bilaterian ซึ่งยังมีชีวิตอยู่ เเดินระบบส่งสัญญาณที่จำเพาะต่อเซโรโทนินได้จริงในเชิงหน้าที่ — มีการสังเคราะห์เอง มีตัวรับจำเพาะเป็นของตัวเอง มีพฤติกรรมที่เปลี่ยนไปเมื่อสิ่งใดสิ่งหนึ่งในสองอย่างนี้ถูกปิดกั้น — แทนที่จะเป็นเพียงตัวรับเอมีนร่อยแบบไม่จำเพาะที่เซโรโทนินบังเอิญเข้าคู่ได้

Sources

- **1994** · Peroutka & Howell, "The molecular evolution of G protein-coupled receptors: Focus on 5-hydroxytryptamine receptors" — [Neuropharmacology](#)
- **2000** · Ranganathan, Cannon & Horvitz, "MOD-1 is a serotonin-gated chloride channel that modulates locomotory behaviour in *C. elegans*" — [Nature](#)
- **2005** · Yamashita et al., "Crystal structure of a bacterial homologue of Na⁺/Cl⁻-dependent neurotransmitter transporters" — [Nature](#)
- **2005** · Wong et al., "The Discovery of Fluoxetine Hydrochloride (Prozac)" — [Nature Reviews Drug Discovery](#)
- **2009** · Crockett, Clark & Robbins, "Reconciling the Role of Serotonin in Behavioral Inhibition and Aversion" — [The Journal of Neuroscience](#)
- **2015** · dos Reis et al., "Uncertainty in the Timing of Origin of Animals" — [Current Biology](#)
- **2016** · Nichols, "Psychedelics" — [Pharmacological Reviews](#)
- **2016** · Qi et al., "Serotonin modulates insect hemocyte phagocytosis via two different serotonin receptors" — [eLife](#)
- **2017** · Bellono, Bayrer, Julius et al., "Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways" — [Cell](#)
- **2018** · Cipriani et al., "Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs" — [The Lancet](#)

- **2020** · Soslau, "Serotonin: a platelet hormone modulating cardiovascular disease" — [Journal of Thrombosis and Thrombolysis](#)
- **2022** · Moncrieff, Cooper, Stockmann et al., "The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence" — [Molecular Psychiatry](#)
- **2023** · Bartova, Lanzenberger, Rujescu & Kasper, "Reply to: 'The serotonin theory of depression'" — [Molecular Psychiatry](#)
- **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications](#)
- **2026** · Yañez-Guerra, Jékely et al., "Prebilaterian origin of monoaminergic signaling" — [Current Biology](#)

05. โดปามีน: เครื่องจักรแห่งความอยาก

ในฤดูใบไม้ผลิปี 1969 ที่หอผู้ป่วยโรงพยาบาล Beth Abraham ในย่านบรองซ์ ผู้ป่วยราว 80 คนที่ไม่สามารถเริ่มต้นการเคลื่อนไหวได้เองมานานหลายสิบปี เริ่มได้รับ L-DOPA พวกเขาเป็นผู้รอดชีวิตจากโรคสมองอักเสบเลธาร์จิกา (encephalitis lethargica) โรคระบาดแห่งการหลับใหลในทศวรรษ 1920 ที่ทิ้งพวกเขาไว้ในภาวะพาร์กินสันหลังสมองอักเสบ — ตื่นรู้และมีสติอยู่ภายในร่างกายที่ไม่ยอมเริ่มขยับ แพทย์ผู้ดูแลพวกเขาคือ Oliver Sacks ตลอดหลายสัปดาห์ต่อมา หอผู้ป่วยก็กลับมามีชีวิตชีวาอีกครั้ง ผู้ป่วยขยับตัว พุดจา และกลับมาเป็นตัวของตัวเองอย่างที่จำได้อีกครั้ง แล้วฤทธิ์ยา ก็ค่อย ๆ สึกกร่อนลงเป็นภาวะดื้อยาและตายสกินีเซีย (dyskinesia) — การเคลื่อนไหวที่โผล่มาเองโดยไม่ได้เรียกและไม่ยอมหยุด — และผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็ค่อย ๆ ถอยกลับสู่ความนิ่งอีกครั้ง Sacks ตีพิมพ์เรื่องราวนี้ในปี 1973 ในชื่อ *Awakenings*

หอผู้ป่วยแห่งนั้นคือการสาธิตที่สมบูรณ์แบบที่สุดในหนังสือเล่มนี้ว่าโมเลกุลส่งสัญญาณตัวหนึ่งทำอะไรให้มนุษย์คนหนึ่งได้บ้าง และมันเดินย้อนกลับทาง ไม่มีใครที่นั่นได้เห็น โดปามีนทำงาน พวกเขาเห็นแต่การขาดหายไปของมัน จากนั้นคือการกลับมาชั่วคราว แล้วก็ขาดหายไปอีกครั้ง นี่คือประวัติที่แปลกประหลาดของโมเลกุลตัวนี้ เรารู้จักมันดีที่สุดผ่านการลบออก

การลบออกเคยเป็นวิธีการในห้องทดลองมาก่อนที่จะกลายเป็นวิธีการทางคลินิก ในปี 1957 Arvid Carlsson ร่วมกับ Lindqvist และ Magnusson ให้เรเซอร์พินแก่กระต่าย — ยาที่รับโดปามีนออกจากสมองทั้งหมด — แล้วเฝ้าดูสัตว์เหล่านั้นแข็งเกร็งและขยับไม่ได้ การฉีด L-DOPA ทำให้พวกมันกลับมาเป็นปกติ การฉีด 5-hydroxytryptophan สารตั้งต้นของเซโรโทนิน กลับไม่ทำให้เป็นเช่นนั้น การฉีดครั้งที่สองนี้เองคือผลลัพธ์ทั้งหมดของงานวิจัย มันแยกโดปามีนออกจากโมเลกุลข้างเคียงบนชั้นเคมีเดียวกัน และแสดงให้เห็นว่ามันขับเคลื่อนการเคลื่อนไหวได้ด้วยตัวมันเอง ไม่ใช่แค่จุดแวะพักระหว่างทางไปสู่สิ่งอื่น ตีพิมพ์ในวารสาร *Nature* ข้อค้นพบนี้นำไปสู่รางวัลโนเบลในปี 2000 และเป็นบรรพบุรุษโดยตรงของขวยยาที่มาถึงหอผู้ป่วยของ Sacks ในอีกสิบสองปีต่อมา

สิ่งที่ Sacks มอบให้ผู้ป่วยของเขาไม่ใช่โดปามีน แต่เป็นขั้นตอนก่อนหน้ามัน สายการผลิตนี้ยาวสองเอนไซม์ กรดอะมิโนไทโรซีนถูกไฮดรอกซิเลตด้วยไทโรซีนไฮดรอกซิเลส จนกลายเป็น L-DOPA แล้ว L-DOPA ก็ถูกตัดหมู่คาร์บอกซิลออกด้วย DOPA ดีคาร์บอกซิเลส จนกลายเป็นโดปามีน เล่ม 1 ตามรอยเอนไซม์ตัวแรกในสองตัวนี้ไปจนถึงตระกูลไฮดรอกซิเลสที่พึ่งพาเทอรินซึ่งเก่าแก่กว่าสัตว์ และเฝ้าดูหมัดน้ำเดินเอนไซม์ทั้งสองตัวในผนังลำไส้ของมันเอง พืชสร้างโดปามีนด้วยเส้นทางคอนเวอร์เจนซ์ของตัวเอง ซิลิเกตที่ไม่มีระบบประสาทเลยก็สร้างและหลั่งมันออกมาได้ ทั้งหมดนี้ไม่ใช่อุปกรณ์เฉพาะของสัตว์มีกระดูกสันหลังเลย และนั่นคือเหตุผลที่การรักษาทำงานได้ตั้งแต่แรก Sacks เพียงแค่ป้อนสารตัวกลางเข้าไป แล้วปล่อยให้ดีคาร์บอกซิเลสของผู้ป่วยแต่ละคนทำขั้นตอนสุดท้ายเอง เขาไม่ได้ส่งมอบสัญญาณ เขาแค่เติมของขึ้นชั้นวาง

การสร้างโมเลกุลกับการไต่ยีนมันเป็นความสำเร็จคนละอย่างกัน และมีวันที่คนละวันกัน บทของเล่ม 1 ว่าด้วยข้อตกลงของสัตว์มีกระดูกสันหลัง พบว่าสถาปัตยกรรมแบบ D1/D2 สไลด์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมแบบเต็มรูป รวมทั้งวิถี "ทางตรง" และ "ทางอ้อม" สมบูรณ์อยู่แล้วในปลาแลมเพรย์ ซึ่งสายพันธุ์ของมันแยกจากสายของเราไปเมื่อราว 560 ล้านปีก่อน แต่ จำนวน ตัวรับ (inventory) กลับอ่อนวัยกว่านั้นถึงร้อยล้านปี การเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุด (WGD) ที่เกิดใกล้รากฐานของ Vertebrata วางไว้ในยุคออร์โดวิเชียนเมื่อราว 450 ล้านปีก่อนโดยจีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบ ได้นำคู่ตัวรับ D1/D2 บรรพบุรุษเพียงคู่เดียว ไปสร้างเป็นตัวรับคล้าย D1 สี่ตัวและตัวรับคล้าย D2 อีกหลายตัว สถาปัตยกรรมอยู่ที่ 560 จำนวนอยู่ที่ 450 คำเดียว — ตัวรับ — แต่มี commit แยกกันสองรายการซ่อนอยู่ข้างใต้

มีเบาะแสหนึ่งที่ควรอยู่ในหมายเหตุข้างกระดาษมากกว่าในบันทึก commit ข้ออ้างหนึ่งปรากฏขึ้นระหว่างการหาแหล่งอ้างอิงของหนังสือเล่มนี้ พบเพียงในบทสรุปผลการค้นหาเท่านั้น ว่าตัวรับคล้าย D1 และคล้าย D2 นั้นไม่ใช่สายพี่น้องกันเลย แต่เป็นการมาถึงลิแกนด์ตัวเดียวกันอย่างเป็นอิสระต่อกัน — คือการคอนเวอร์เจนซ์ ไม่ใช่การเพิ่มจำนวนซ้ำ ความพยายามสองครั้งในการเข้าถึงแหล่งข้อมูลปฐมภูมิถูกปิดกั้น และกฎของหนังสือเล่มนี้คือข้ออ้างที่ตรวจสอบไม่ได้จะถูกบันทึกไว้เป็นคำถาม หรือไม่ก็ไม่นับบันทึกเลย ข้อนี้จึงยังคงเป็นคำถามต่อไป ขอบันทึกไว้เพียงว่ามันจะสร้างความเสียหายอะไรหากเป็นจริง ไม่ใช่แถวข้อมูล 450 ล้านปี ซึ่งนับการเพิ่มจำนวนซ้ำ แต่

เป็นสมมติฐานที่อยู่ข้างใต้มัน ที่ว่า "คู่ D1/D2 บรรพบุรุษ" เป็นวัตถุชิ้นเดียวที่ควรค่าแก่การนับการเพิ่มจำนวนซ้ำของมัน

ต่ำกว่าระดับสัตว์มีกระดูกสันหลังลงไป พื้นฐานของตัวรับยิ่งหายากขึ้นเรื่อย ๆ และหลักฐานที่คมชัดที่สุดกลับเป็นหลักฐานเชิงลบ ทีโนฟอร์ — แมงกะพรุนหวี (comb jelly) จากบทของเล่ม 1 ว่าด้วยสัตว์กลุ่มแรก — เติบโตระบบประสาทที่ทำงานได้จริงโดยไม่มีการส่งสัญญาณด้วยโดปามีนอยู่ในนั้นเลยแม้แต่หน่วย ซึ่งเป็นการตั้งประเด็นว่าตัวรับนี้จะหยั่งรากลึกได้แค่ไหน การประสานแผนภูมิวิวัฒนาการ (phylogenetic reconciliation) ปี 2023 โดย Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher และ Feuda กัดดันไปในทิศทางเดียวกันตั้งแต่ในข้อบทความ โดยเรียกระบบโมโนอะมีนทั้งระบบว่าเป็นสิ่งประดิษฐ์ของสัตว์สมมาตรสองด้าน (bilaterian) — เป็นข้ออ้างเกี่ยวกับทั้งตระกูล ไม่ใช่การทดสอบตัวรับโดปามีนโดยตรง รูปทรงของตัวรับก็ไม่ได้ตายตัวเหนือเส้นแบ่งนั้นเช่นกัน เล่ม 1 บรรยายถึงตัวรับโดปามีนของปลาหมึกยักษ์ที่ชื่อ DopC1 ซึ่งเป็นไอโอโนโทรปิก — ช่องที่เปิดโดยตรงและรวดเร็ว — ในขณะที่ตัวรับโดปามีนของสัตว์มีกระดูกสันหลังทุกตัวเป็นแบบจับคู่กับจีโปรตีนที่ทำงานซ้ำ มันยังคงสถานะเป็นปริศนาในปี 2025 ที่ยังไม่ผ่านการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ ข้อควรระวังที่ควรพาดพิงไปด้วย ในระหว่างนี้ สายการสังเคราะห์ก็ทำงานอยู่แล้ว ทั้งในผนังลำไส้และในเซลล์เดี่ยว ๆ ที่ไม่มีเซลล์ประสาทให้มันสั่งการเลย

แยกแยะข้อมูลออกจากกัน

"โดปามีนอายุเท่าไร" ไม่ใช่คำถามข้อเดียว และเหตุผลที่หนังสือเล่มนี้ใช้บันทึกแบบ ledger แทนที่จะใช้เส้นเวลา ก็เพราะมันมีคำตอบที่ปกป้องได้อย่างน้อยสี่คำตอบ ห่างกันกว่าร้อยล้านปี คำตอบแรกคือความสามารถในการสังเคราะห์ — เซลล์หนึ่งสร้างโมเลกุลนี้ได้หรือไม่ — ซึ่งย้อนไปได้อย่างน้อย 600 ล้านปี จนถึงจุดที่อยู่ ณ หรือก่อนบรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของโปรโตสโตมกับดิเวอโรสโตม เล่ม 1 ระมัดระวังกับหมวดอ้างอิงจุดนี้เป็นพิเศษ และหนังสือเล่มนี้ก็จะทำเช่นเดียวกัน ตามธรรมเนียมอ้างว่าเกิน 600 ล้านปี แต่ตามนาฬิกาโมเลกุลได้ 642 ถึง 761 ล้านปี และตามการเทียบมาตรด้วยฟอสซิลได้ราว 558 ถึง 575 ล้านปี โดยระยะห่างระหว่างหินกับนาฬิกายังคงเป็นเรื่องที่ยังไม่ยุติ ไม่ใช่เรื่องที่แบ่งครึ่งกันได้ คำตอบที่สองคือการมีอยู่ของตัวรับ — มีสิ่งใดถูก

สร้างขึ้นมาเพื่อไดยีนมันหรือไม่ คำตอบที่สามคือจริง — มันถูกเดินสายเข้าไปในวงวนที่เลือกการกระทำหนึ่งแล้วกดการกระทำอื่นไว้หรือไม่ คำตอบที่สี่คือหน้าที่ที่มนุษย์คนหนึ่งจะเรียกมันตรง ๆ ว่าอะไร นั่นคือความอยาก

แถวที่สี่คือแถวที่อ่อนแอที่สุดในนี้ และวิธีการที่ถูกต้องคือบอกตรง ๆ แบบนี้ แทนที่จะปล่อยให้สามแถวแรกพาแถวนี้ข้ามไปด้วย เล่ม 1 เคยเล่าว่าเซลล์ประสาทโดปามีนในลิงถูกจับได้ว่ากำลังเข้ารหัสค่าตลาดเคลื่อนการทำนายรางวัล และว่าหนูที่ถูกทำให้อยากซูโครสมากขึ้นนั้น ไม่ได้กลับมาชอบมันมากขึ้นตามไปด้วยแต่อย่างใด ทั้งสองเรื่องเป็นข้อค้นพบเกี่ยวกับการคำนวณที่ทำงานอยู่บนโมเลกุลตัวนี้ ไม่ใช่เกี่ยวกับตัวโมเลกุลเอง ยังไม่มีใครบันทึกลายเซ็นสัญญาณแบบพุ่งขึ้นแล้วยุบตัวนั้นได้ในปลาแลมเพรย์หรือปลาแฮกฟิช — สัตว์สองชนิดที่เบซิลแกงเกลียวโบราณของพวกมันจะช่วยชี้ขาดได้ว่าการคำนวณนี้เก่าแก่พอ ๆ กับวงจรหรือเป็นผู้เข้ารหัสหลังจากที่เข้ามาที่หลังมาก โมเลกุลมีวันที่ระบุได้ การคำนวณไม่มี แถวที่ไม่มีวันที่ไม่ใช่แถวที่ว่างเปล่า มันคือแถวที่ยังติดค้างการทดลองอยู่หนึ่งชุด

นอกห้องทดลอง การทำบัญชีแบบนี้เล็กเป็นการทำบัญชี และกลายเป็นการตั้งรับแทนคำอธิบายยอดนิยามยุบทั้งสี่แถวลงเหลือปริมาณเดียว นั่นคือ "การกระทบ" ที่มาถึงในรูปความสุข ค่อย ๆ ร่อยหรอไปตามการใช้งาน และเติมกลับคืนได้ด้วยการงดเว้น — คือการ "ดีท็อกซ์โดปามีน" แต่ละอนุประโยคผิดพลาดคนละแถวกัน ข้ออ้างเรื่องความสุขคือสิ่งที่หนูของเล่ม 1 ได้ล้มล้างไปแล้ว ข้ออ้างเรื่องการร่อยหรอไม่มีอ้างเก็บให้ร่อยหรอเลย โดปามีนนั้น ตามที่ The Scientist สรุปลไว้ในบทความเปิดโปงกระแสดีท็อกซ์ปี 2024 ว่า "แทบไม่เคยทำงานตามลำพังเลย" — กลุ่มเซลล์ประสาทอื่นคอยกำกับเซลล์ประสาทโดปามีน และเปปไทด์โอปิออยด์ภายในร่างกาย ออเร็กซิน และเซโรโทนิน ต่างก็แบกรับสิ่งที่ภาษาปากยกให้โดปามีนแต่ผู้เดียวไว้มาก ไม่มีอะไรให้การอดเว้นไปกระทำต่อเลย โทรศัพท์ในมือคุณก็ถูกอธิบายผิดโดยภาษาปากเช่นกัน การยิงสัญญาณเกิดขึ้นก่อนที่การแจ้งเตือนจะเจอลย ผูกไว้กับความไม่แน่นอนมากกว่ารางวัล — เป็นระบบทำนายที่กำลังทำหน้าที่ของมัน ไม่ใช่โดสยาที่มาถึง และถ้าอยากเห็นภาวะโดปามีนพร่องในมนุษย์จริง ๆ มันไม่ใช่คนที่กำลังเลื่อนหน้าจอด้วยความกระตือรือร้นที่จางลง แต่เป็นหอผู้ป่วยที่ Beth Abraham ในสัปดาห์ก่อนที่ L-DOPA จะมาถึง

สถานะที่ซื้อตรงต่อหลักฐานนั้นไม่เท่ากันในแต่ละแถว และความไม่เท่ากันนั้นเองคือข้อค้นพบ แถวการสังเคราะห์นั้นมันคงและเก่าแก่มาก แถววงจรมันคงแต่อ่อนวัยกว่า แถวตัวรับมันคงแต่แยกออกเป็นสองวันที่ ซึ่งคำถามยอดนิยมนับรวมให้เหลือเพียงหนึ่งเดียว และแถวที่เอ่ยชื่อสิ่งที่มนุษย์รู้สึกได้จริง ๆ คือเส้นที่อ่อนแอที่สุดในที่นี้ ความไม่สมดุสนี้ไม่ใช่ช่องโหว่ในหลักฐาน มันคือหลักฐานเอง โมเลกุลตัวนี้ทำเคมีมานานหลายร้อยล้านปี ก่อนที่สิ่งใดจะนำมาใช้เพื่อความอยาก โดปามีนก็ไม่ได้จบอยู่แค่ที่ตัวมันเองด้วย มันอยู่กึ่งกลางสาย — เป็นสารตัวกลางที่ได้ตัวรับมาครองและได้รับการเลื่อนขั้นให้เป็นสัญญาณ — และวิธีที่ถูกที่สุดที่วิวัฒนาการค้นพบเพื่อสร้างสารสื่อสารตัวใหม่ คือการต่อเอนไซม์อีกตัวเข้ากับสายที่เดินอยู่แล้ว เอนไซม์หนึ่งตัวที่อยู่ปลายน้ำของความอยาก คือนอร์อะดรีนาลีน และร่างกายก็ใช้มันเพื่อส่งเสียงเตือนภัย

Commit Ledger

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ |

|---|---|---|---|

| ความสามารถในการสังเคราะห์ (ไทโรซีน → L-DOPA → โดปามีน; TH แล้วตามด้วย DDC) | ≥ 600 ล้านปี อยู่ ณ หรือก่อนบรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของโปรโตสโตม-ดิเวเทอโรสโตม; หมุดอ้างอิงที่แยกตามวิธีวัด — 642–761 ล้านปีตามนาฬิกาโมเลกุลเทียบกับ ~558–575 ล้านปีตามการเทียบมาตรด้วยฟอสซิล | B | การใช้งานโดปามีนแบบไม่พึงประสงค์ประสาทที่ยืนยันได้ในโนดาเรียนที่เดินเอนไซม์แบบโฮโมล็อก |

| การมีอยู่ของตัวรับ (สิ่งใดสิ่งหนึ่งที่ถูกร่างมาเพื่อจับโดปามีน) | อยู่ ณ หรือต่ำกว่าบรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของ bilaterian ภายในช่วง 600–760 ล้านปีเดียวกัน; เพดานถูกกำหนดโดยจีโนมของทีโนฟอร์ที่ไม่มีตัวรับนี้เลย — จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบ | B | ออร์โธล็อกของตัวรับโดปามีนที่ยืนยันได้ในทีโนฟอร์หรือโนดาเรียน |

| สถาปัตยกรรมวงจร (วงวนเบซัลแกงเกลียแบบ D1/D2 ทางตรง-ทางอ้อม) | อยู่ ณ หรือก่อนราว 560 ล้านปี ยุคเอเดียคารันตอนปลาย — กำหนดอายุจากจุดแยกไซโคลสโตม/แนโรสโตม (cyclostome/gnathostome); ภายวิภาคประสาทเชิงเปรียบเทียบในปลาแลมเพรย์ | 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 ปริพันธ์ปี 2025 ยังไม่ผ่านการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ | C | การทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิของปริพันธ์ DopC1 หรือการพบตัวรับโดปามีนแบบไอโอโนโทรปิกตัวที่สองในสายพันธุ์อื่น |

| การคำนวณค่าคลาดเคลื่อนการทำนายรางวัล — บทบาท "ความอยาก" ที่มนุษย์รู้สึกได้ชัดเจนที่สุด | ไม่มีวันที่ระบุ โมเลกุลมีอายุ ≥ 600 ล้านปี แต่การคำนวณนี้ไม่มีวันที่ก่อนยุคปลากระดูกแข็ง (pre-teleost) ที่ยืนยันได้ซึ่งหนังสือเล่มนี้ค้นพบ | D | สายเส้นสัญญาณ RPE แบบพุ่งขึ้น/ยุบตัวตามแบบแผนมาตรฐาน ที่บันทึกได้จากสรีรวิทยาไฟฟ้าของปลาแลมเพรย์หรือปลาแฮกพิช |

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: พบตัวรับโดปามีนที่ทำงานได้จริงยืนยันในจีโนมของทีโนฟอร์ — สายพันธุ์เดียวที่เดินระบบประสาทได้โดยไม่มีเคมีชุดนี้อยู่ในตัวเลย — ซึ่งจะทำลายเพดาน bilaterian ที่วางไว้ในที่นี้ และเปิดแถวตัวรับทุกแถวที่อายุต่ำกว่า 600 ล้านปีขึ้นมาใหม่อีกครั้ง

Sources

- **1957** · Carlsson, Lindqvist & Magnusson, "3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as Reserpine Antagonists" — [Nature 180:1200](#)
- **2010** · "Arvid Carlsson, and the story of dopamine" — [Indian Journal of Psychiatry](#)
- **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](#)
- **2016** · "The Basal Ganglia Over 500 Million Years" — [Current Biology 30:680-7.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](#) (Vol. I, ch. 12)
- **2013** · "Evolution of Dopamine Receptor Genes of the D1 Class in Vertebrates" — [Molecular Biology and Evolution](#) (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](#) (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 (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; 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; and **2013** · Ryan et al., "The genome of the ctenophore *Mnemiopsis leidyi*" — [Science](#) **342**:1242592 (ctenophores: no dopamine signalling of any kind; Vol. I, ch. 9)
- **2025** · Octopus ionotropic dopamine receptor DopC1 — [bioRxiv preprint, not yet peer-reviewed](#) (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](#) (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](#)
- **1976** · Jensen, "Enzyme Recruitment in Evolution of New Function" — [Annual Review of Microbiology](#) **30**:409–425

06. นอร์อะดรีนาลีนกับออกโทพามีน: ฝาแฝด สัญญาณเตือน

ที่โรงพยาบาล Maudsley ทางใต้ของกรุงลอนดอน ในช่วงต้นทศวรรษ 1960 ผู้ป่วยที่รับประทานยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มใหม่ต่างกลับมาพร้อมเรื่องราวเดียวกันซ้ำแล้วซ้ำเล่า อาการปวดหัวที่มาถึงภายในหนึ่งชั่วโมงหลังมีอาหาร รู้สึกได้ที่ทำยหอยรากับมีอะไรบางอย่างถูกจัดให้เปิดออก และเบื้องหลังนั้นคือความดันโลหิตที่สูงพอจะทำให้หลอดเลือดในสมองแตกได้ Blackwell รวบรวมกรณีเช่นนี้ไว้ 12 ราย — ผู้ป่วย 11 รายใช้ทรานิลไซโพรมิน อีก 1 รายใช้เฟเนลซีน ทั้งหมดล้วนเป็นยาที่ยังเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส (MAOI) ยาที่ออกฤทธิ์ด้วยการปิดการทำงานของเอนไซม์ที่คอยรับสารสื่อประสาทกลุ่มเอมีนขนาดเล็กออกจากการไหลเวียน รายงานของเขาตีพิมพ์ในวารสาร The Lancet เมื่อเดือนตุลาคม 1963 ภายใต้ชื่อเรื่องที่ระบุกลุ่มยาไว้ แต่ไม่ได้ระบุตัวกระตุ้น ตัวกระตุ้นนั้นคือชีส

เคมีที่อยู่เบื้องหลังนั้นแม่นยำและออกจะไร้สาระไปนิด แบคทีเรียที่ทำให้ชีสสุกจะดีคาร์บอกซิเลตกรดอะมิโนไทโรซีน — ตัดคาร์บอนไดออกไซด์ออกจากปลายด้านหนึ่ง — เหลือไว้เป็นไทรามิน เอมีนขนาดเล็กที่ปกติแล้วแทบไม่มีผลอะไรต่อมนุษย์เลย ในคนที่ไม่ได้ใช้ยา มันแทบไม่มีตัวตนในฐานะสัญญาณด้วยซ้ำ เพราะโมโนเอมีนออกซิเดสในผนังลำไส้และตับจะทำลายมันไปเกือบหมดก่อนที่จะไปถึงกระแสเลือด แต่หากปิดกั้นเอนไซม์ตัวนั้น ไทรามินก็จะมาถึงโดยไม่ถูกทำลาย ถูกลำเลียงเข้าสู่ปลายประสาท ชิมพาเทติกด้วยตัวขนส่งตัวเดียวกับที่ปกติใช้รีไซเคิลนอร์อะดรีนาลีน แล้วเข้าไปแทนที่นอร์อะดรีนาลีนที่เก็บสะสมไว้นั้น ปลดปล่อยออกมาเป็นก้อนเดียวพร้อมกัน ผลลัพธ์คือทุกปฏิกิริยาของความหวาดกลัวสุดขีด — หลอดเลือดถูกบีบ ความดันพุ่ง หัวใจถูกขับเค้นอย่างหนัก — มาถึงพร้อมกันในทันทีโดยไม่มีเหตุผลใด ๆ เลย

สิ่งที่ทำให้เรื่องนี้เป็นมากกว่าแค่เชิงอรรถทางเภสัชวิทยา คือคำถามว่าโมเลกุลตัวไหนกันแน่ที่ก่อเหตุ ในผึ้งหรือแมลงวันผลไม้ ไทรามินเป็นโมเลกุลส่งสัญญาณในสิทธิของตัวเอง มันมีตัวรับเฉพาะและหน้าที่ทางพฤติกรรมของตัวเอง แต่ในมนุษย์ มันเป็นเพียงเอมีนร่องรอย (trace amine) — หมวดหมู่นีนิยามด้วยความขาดแคลน ถูกกำจัดเร็วจนถูกมองว่าเป็นเพียงขยะเมแทบอลิซึมมานาน ปฏิกิริยาจากชีสคือสถานที่เดียว

ในชีวิตประจำวันที่สารสื่อสัญญาณของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังกลับกลายเป็นมนุษย์อย่างเฉียบพลันและอันตราย

การข้ามสายพันธุ์ไม่ใช่เรื่องบังเอิญ และเหตุผลก็คือทั้งสองสาขาไม่เคยเป็นสิ่งประดิษฐ์ที่แยกจากกันเลยตั้งแต่แรก สายการผลิตหนึ่งเริ่มจากกรดอะมิโนตัวเดียวกันคือไทโรซีน ถูกไฮดรอกซิเลตด้วยไทโรซีนไฮดรอกซิเลสจนกลายเป็น L-DOPA แล้วถูกดีคาร์บอกซิเลตด้วย DOPA ดีคาร์บอกซิเลสจนกลายเป็นโดปามีน — สองขั้นตอนที่บทก่อนหน้าตามรอยไปจนถึงบทสรุปของมันเอง เดิมเอนไซม์อีกตัวหนึ่ง คือโดปามีนเบตาไฮดรอกซิเลส (dopamine β -hydroxylase) แล้วโดปามีนก็กลายเป็นนอร์อะดรีนาลีน เติมอีกตัวถัดจากนั้น คือฟีนีลเอทานอลามีน เอ็น-เมทิลทรานสเฟอเรส (phenylethanolamine N-methyltransferase) แล้วนอร์อะดรีนาลีนก็กลายเป็นอะดรีนาลีน การเติมแต่ละครั้งคือ commit แยกต่างหากที่มีวันที่เป็นของตัวเอง และวันที่เหล่านั้นก็ไม่ได้อยู่ใกล้กันเลย

สาขาคู่ขนานทำสองขั้นตอนเดียวกันนี้ แต่สลับลำดับกัน ดีคาร์บอกซิเลตไทโรซีนก่อนจะได้ไทรามิน — โมเลกุลแห่งซิส ไฮดรอกซิเลตมันต่อ จะได้ออกโทพามีน เอมีนที่ขับเคลื่อนความตื่นตัวและการระดมพลังงานส่วนใหญ่ของแมลง บทของเล่ม 1 ว่าด้วยลำดับขั้น แสดงให้เห็นแล้วว่าออกโทพามีนทำอะไรกับท่าทางของลีโอปาดอร์ได้บ้าง ด้วยเข็มฉีดยาเพียงเข็มเดียว สิ่งที่ยับยั้งไม่ได้ทำคือกำหนดอายุของกลไกเบื้องหลังลำดับขั้นตอนคือความแตกต่างที่แท้จริงเพียงอย่างเดียวระหว่างสองสาขานี้ และตลอดศตวรรษที่ 20 เกือบทั้งศตวรรษ ความแตกต่างนั้นถูกตีความว่าหมายถึงตระกูลเอนไซม์สองตระกูล ตระกูลหนึ่งของสัตว์มีกระดูกสันหลัง อีกตระกูลของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง สืบเชื้อสายมาจากจุดแยกโบราณจุดหนึ่ง

การตีความนั้นบัดนี้ผิดแล้ว และการแก้ไขก็สะอาดอย่างผิดปกติ ในปี 2023 Matthew Goulty, Gaëlle Botton-Amiot, Ezio Rosato, Simon Sprecher และ Roberto Feuda ตีพิมพ์การประสานแผนภูมิวิวัฒนาการอย่างเป็นทางการของตระกูลเอนไซม์อะมีนในวารสาร Nature Communications และพบว่าโดปามีนเบตาไฮดรอกซิเลสกับไทรามินเบตาไฮดรอกซิเลสไม่ใช่สองสายพันธุ์ที่แยกกันเลย ยีน TBH ของแมลงวันผลไม้เป็นออร์โธล็อกแบบหนึ่งต่อหนึ่งของยีน DBH ในมนุษย์ — คือยีนเดียวกัน สืบทอดมาจากสำเนาบรรพบุรุษเดียวกัน ด้วยค่าสนับสนุนกิ่งก้าน (branch

support) ที่แข็งแรง ตามบทสรุปของผู้เขียนเอง ความแตกต่างของชื่อเรียกเป็นเพียงเรื่องความหมายล้วน ๆ สายพันธุ์กรรมเอนไซม์เพียงสายเดียว ที่ดำรงอยู่ต่อเนื่องมาตั้งแต่ใกล้จุดแยกระหว่างไนดาเรียนกับ bilaterian ทำหน้าที่ไฮดรอกซิเลตขั้นสุดท้ายไม่ว่าเคมีในท้องถิ่นจะยื่นอะไรให้มันทำ ไม่ว่าจะเป็นโดปามีน สุนอร์อะดรีนาลีนในที่ที่โดปามีนเป็นสารตั้งต้นปริมาณมาก หรือไทรามินสู่ออกโทพามีนในที่ที่การดีคาร์บอกซิเลตเกิดขึ้นก่อน งานวิจัยชิ้นเดียวกันวางตำแหน่งพาราล็อกสายพี่น้องของสายพันธุ์กรรมนี้ คือ MOXD — ซึ่งยังไม่มีการระบุหน้าที่ในสิ่งมีชีวิตชนิดใดเลย — ไว้ที่บรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของ Cnidaria กับ Bilateria ซึ่งค้นรากของตระกูลนี้ให้ลึกกว่า crown Bilateria แม้ว่าใน DBH และ TBH ที่ยังหลงเหลืออยู่เองจะเกือบทั้งหมดเป็นของ bilaterian ก็ตาม

ดังนั้นชื่อเรียกต่างหากที่เป็นอุบัติเหตุ ป้ายชื่อสองป้าย ถูกบัญญัติขึ้นในสองแวดวงวิจัยที่แทบไม่เคยอ่านงานของกันและกัน ทำให้ฉบับของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังฟังดูเหมือนร่างต้นแบบที่ดีกว่าและเก่ากว่าของฉบับสัตว์มีกระดูกสันหลัง มันไม่เคยเป็นร่างต้นแบบเลย มันคือยืนตัวเดียวกัน เพียงแต่ถูกยืมสารตั้งต้นคนละตัวให้เท่านั้น

ตัวรับเดินอยู่บนนาฬิกาคนละเรือนกับเอนไซม์ และตรงนี้เองคือที่ที่เรื่องราวฝาแฝดตัวจริงอาศัยอยู่ เล่ม 1 ได้วางรากฐานไว้แล้ว ผ่านงานของ Gáspár Jékely ว่าการส่งสัญญาณแบบนอร์อะดรีนาลีนอยู่ร่วมกับออกโทพามีนและไทรามินมาตั้งแต่บรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของ bilaterian แทนที่จะถูกแทนที่ด้วยสองตัวหลัง เมื่อคลีบทสรุปนั้นออกไปอีกชั้น การสร้างใหม่ปี 2017 โดย Thomas Bauknecht และ Jékely ในวารสาร BMC Biology คลีคลายไม่ใช่แค่مرتกร่วมหนึ่งชุด แต่เป็นทั้งชุดใหญ่ของมัน — อะดรีเนอร์จิก $\alpha 1$, $\alpha 2$ และ β ; ออกโทพามีน α และ β ; ไทรามินชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 — ทุกตระกูลสืบย้อนไปถึงจุดกำเนิดเดียวกันใน bilaterian ได้ และทุกตระกูลก็แบกประวัติศาสตร์การสูญเสียของตัวเองแยกกันไป ตัวรับอะดรีเนอร์จิกหายไปจากเอ็กโตโซซัวส่วนใหญ่ รวมถึงแมลงส่วนใหญ่ด้วย แต่ยังคงอยู่ในหมัดน้ำ *Daphnia pulex* และในหนอนไพรอะพูลิติ ตัวรับออกโทพามีนและไทรามินหายไปจากตัวเทอโรสโตมส่วนใหญ่ แต่ยังคงอยู่ในเฮมิคอร์เดต *Saccoglossus kowalevskii* ส่วนตระกูลอะดรีเนอร์จิก-เบตาปรากฏเฉพาะในคอร์เดตและซีนซีโลมอร์ฟ (xenacoelomorph) หนึ่งชนิดเท่านั้น คือหนอนทะเล *Meara stichopi* ไม่มีการส่งไม้ต่อเกิดขึ้นเลยไม่ว่าจุดใดในแผนภูมิวิวัฒนาการ — ไม่มีการส่งไม้ผลัดจากระบบเก่าไป

สู่ระบบใหม่ มีเพียงสายพันธุ์ต่าง ๆ ที่ทั้งครึ่งหนึ่งของคู่บรรพบุรุษที่ตนเล็กใช้ไปอย่าง
เป็นอิสระต่อกันเท่านั้น

การกำหนดอายุของจุดกำเนิดนั้น หมายถึงการพึ่งพาหมุดอ้างอิงที่เล่ม 1 จัดการไว้
อย่างชัดเจนแล้ว นั่นคือจุดแยกโปรโตสโตม-ดิเวอโรสโตม ซึ่งตามธรรมเนียมวางไว้
เกิน 600 ล้านปีก่อน ให้ไว้ที่ 642–761 ล้านปีตามนาฬิกาโมเลกุล และราว 558–575
ล้านปีเมื่อเทียบมาตรด้วยฟอสซิล หินกับนาฬิกาโมเลกุลร่อยกัน และหนังสือเล่มนี้ก็อ้าง
ถึงความไม่ลงรอยนั้น แทนที่จะอ้างตัวเลขเดียว

เหตุใดทั้งสองระบบจึงอยู่รอดมาได้หกร้อยล้านปีเท่า ๆ กัน แทนที่ระบบหนึ่งจะกลืน
กินอีกระบบไป คือจุดที่สมมติฐานหลักสามข้อของหนังสือเล่มนี้ — อุบัติเหตุที่ถูก
แช่แข็ง (frozen accident) การคัดเลือกเชิงรุก และข้อจำกัดทางเคมี — ดึงกันไปคนละ
ทาง ข้อจำกัดทางเคมีมีน้ำหนักหนักแน่นที่สุด และคำกล่าวที่ชัดเจนที่สุดของมันก็เก่า
แก่แล้ว นั่นคือข้อโต้แย้งของ R. A. Jensen ในปี 1976 ในวารสาร Annual Review of
Microbiology ที่ว่าหน้าที่ใหม่ ๆ ส่วนใหญ่เกิดขึ้นจากการเรียกเอนไซม์ที่มีอยู่แล้วมา
ใช้กับสารตั้งต้นที่อยู่ใกล้เคียง มากกว่าจะเกิดจากการประดิษฐ์กลไกใหม่ทั้งหมด แต่
การคัดเลือกก็มีหลักฐานจริงอยู่ในฝั่งของออกโทพามีน Herman Lehman, David
Schulz, Andrew Barron, Gene Robinson และคณะ แสดงให้เห็นในปี 2006 ว่าจุด
เริ่มต้นของพฤติกรรมหาอาหารในผึ้งนั้นสอดคล้องกับระดับออกโทพามีนในสมองและ
ระดับทรานสคริปต์ของ TBH เมื่อผึ้งงานเปลี่ยนจากหน้าที่ในรังไปสู่การบิน Paul
Stevenson, Varya Dyakonova, Jan Rillich และ Klaus Schildberger แสดงให้เห็น
ในปี 2005 ว่าความก้าวร้าวของจิ้งหรีดทวีขึ้นภายใต้ตัวกระตุ้นออกโทพามีน และยุบ
ตัวลงภายใต้ตัวต้าน โดยเซโรโทนินดึงไปในทิศทางตรงข้าม — สถาปัตยกรรมเอมินที่
ต่อต้านกันแบบเดียวกับที่เล่ม 1 พบในลือบสเตอร์ แต่คราวนี้อยู่ในสัตว์ที่สร้างขึ้นบน
ผังระบบประสาทที่ต่างออกไปโดยสิ้นเชิง แมลงที่ไม่มีต่อมไร้ท่อแยกเป็นชั้นเป็นอัน
ต้องการสัญญาณระดมพลทั้งร่างกายแบบเร็วและราคาถูกเพียงสัญญาณเดียว ส่วน
สัตว์มีกระดูกสันหลัง เมื่อมีต่อมให้ใช้แล้ว ก็เดินทางที่เดียวกันนี้ผ่านสองช่องทาง —
ช่องทางประสาทที่เร็วผ่านระบบประสาทซิมพาเทติก และช่องทางฮอโมนที่ช้าผ่าน
เนื้อเยื่อโครมาฟฟิน ออกโทพามีนไม่ได้ถูกเก็บรักษาไว้เพราะความเฉื่อยชา

ฝาแฝดคนน้อง

อะดรีนาลีนคือผู้มาใหม่ และช่องว่างนั้นกว้างกว่าที่ผู้อ่านส่วนใหญ่คาดไว้มาก PNMT — เอนไซม์ที่เมทิลเลตนอร์อะดรีนาลีนให้กลายเป็นอะดรีนาลีน — พบเฉพาะในสัตว์มีกระดูกสันหลังเท่านั้น และการประสานแผนภูมิวิวัฒนาการปี 2023 กำหนดอายุจุดกำเนิดของมัน ผ่านการเพิ่มจำนวนซ้ำที่มันมีร่วมกับเมทิลทรานสเฟอเรสเฉพาะสัตว์มีกระดูกสันหลังอีกสองตัว ไว้ที่บรรพบุรุษของสัตว์มีกระดูกสันหลังมีขากรรไกรโดยเฉพาะ ไม่ใช่สัตว์มีกระดูกสันหลังในภาพกว้าง crown Gnathostomata ย้อนไปได้ราว 450 ล้านปีตามนาฬิกาโมเลกุล พร้อมพื้นฐานฟอสซิลที่แน่นหนาซึ่งได้มาในปี 2022 เมื่อ You-an Zhu, Per Ahlberg, Min Zhu และคณะ บรรยายถึงปลามีขากรรไกรที่สมบูรณ์จากยุคไซลูเรียนตอนต้นของจีนไว้ในวารสาร Nature ที่อายุราว 439 ล้านปี ปลาแลมเพรย์และปลาแฮกฟิช ซึ่งแยกออกจากสายที่มีขากรรไกรไปเมื่อราว 560 ล้านปีก่อน ไม่มีออร์โธล็อกของ PNMT เลยในการวิเคราะห์นี้ สิ่งที่เราควรมีคือ ฮาร์ดแวร์ฝั่งต่อมา Jacques Paiement และ Donald McMillan บรรยายถึงเซลล์โครมาฟฟินนอกหัวใจในปลาแลมเพรย์วัยอ่อนไว้ในปี 1975 — เซลล์ที่มาจากสันประสาท (neural crest) สร้างนอร์อะดรีนาลีน และมีโครงสร้างเป็นเนื้อเยื่อชนิดเดียวกับที่ต่อมหมวกไตชั้นใน (adrenal medulla) ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมถูกสร้างขึ้นมาจาก อวัยวะนี้มีอยู่แล้วโดยไม่มีเอนไซม์ตัวสุดท้าย หากผลลัพธ์ที่จำกัดเฉพาะ แนนโรสโตมนี้ยืนยงอยู่ได้ อะดรีนาลีนที่แท้จริงก็อ่อนวัยกว่านอร์อะดรีนาลีนที่มันถูกสร้างขึ้นมาจากราวร้อยล้านปี

การเดินสายยิ่งเก่าแก่กว่านั้นอีก และนี่คือส่วนที่ตำราเรียนพุดผิดมาห้าสิบปี ตามแนวของ Botar ในปี 1974 และ Burnstock ในปี 1969 ระบบประสาทซิมพาเทติก — ปมประสาทคู่ที่วิ่งขนานไปกับกระดูกสันหลังและแบกคำสั่งสู้หรือหนี — เคยถูกยึดถือว่าเป็นสิ่งประดิษฐ์ของสัตว์มีกระดูกสันหลังมีขากรรไกร ไม่พบในไซโคลสโตม ในปี 2024 Brittany Edens, Jan Stundl, Hugo Urrutia และ Marianne Bronner รายงานในวารสาร Nature ว่าตัวอ่อนปลาแลมเพรย์ทะเลสร้างเซลล์ประสาทซิมพาเทติกส่วนลำตัวได้จริง นั่นคือซิมพาโอบลาสตโกไลแออร์ตาด้านหลัง ซึ่งสืบย้อนไปถึงสันประสาทส่วนลำตัวได้ด้วยการติดฉลากสายเซลล์ด้วยสีย้อม (dye lineage labelling) แสดงออกทั้งไทโรซีนไฮดรอกซิเลสและ DBH และเดินโปรแกรมการถอดรหัสที่เป็นโฮโมล็อกกับของแนนโรสโตม ระบบประสาทซิมพาเทติกแบบพื้นฐานจึงมีอายุน้อยไปถึง

รากฐานของ Vertebrata เมื่อราว 560 ล้านปีก่อน — มากกว่าร้อยล้านปีก่อนที่โมเลกุล ซึ่งปัจจุบันขยายฤทธิ์ให้มันจะถือกำเนิดขึ้นด้วยซ้ำ วงจรสัญญาณเตือนภัยถูกสร้างขึ้น ก่อน แล้วอะดรีนาลีนจึงถูกเติมเข้าไปในระบบที่ทำงานอยู่แล้ว

ซึ่งเหลือทิ้งไว้เพียงคำถามที่ซึบเปิดขึ้นมา ถ้ามนุษย์ไม่มีระบบออกโทพามีนหลงเหลือ อยู่เลย แล้วเหตุใดไทรามีนจึงยังส่งผลอะไรกับเราได้บ้าง เพราะสัตว์มีกระดูกสันหลัง สร้างตัวรับของตัวเองขึ้นมาสำหรับโมเลกุลเหล่านี้ แยกต่างหากออกไป Seong-il Eyun, Hideaki Moriyama, Federico Hoffmann และ Etsuko Moriyama สำรวจยีน ตัวรับที่สัมพันธ์กับเอมีนร่องรอย (trace amine-associated receptor, TAAR) จำนวน 493 ยีน ในจีโนมสัตว์มีกระดูกสันหลัง 26 ชนิด เมื่อปี 2016 และพบว่าตระกูลนี้ไม่ ปรากฏในจีโนมของสัตว์ที่ไม่มีกระดูกสันหลังที่สุ่มตรวจสอบเลยแม้แต่ตัวเดียว โดย สมาชิกที่เก่าแก่ที่สุดที่ระบุได้ปรากฏในปลาแลมเพรย์ — เป็นตระกูลที่มีอายุพอ ๆ กับ สัตว์มีกระดูกสันหลังเอง TAAR1 ซึ่งเป็นสมาชิกเพียงตัวเดียวที่ยืนยันแล้วว่าไม่เกี่ยวกับการดมกลิ่น จับกับไทรามีนและออกโทพามีนโดยตรง เป็นเรื่องน่าเรียกมันว่าตัวรับ ออกโทพามีนที่มนุษย์เก็บรักษาไว้ แต่มันไม่ใช่แบบนั้นเลย ดังที่ Lothar Lindemann และ Marius Hoener วางกรอบไว้ในปี 2005 ว่า TAAR ของสัตว์มีกระดูกสันหลังไม่มี ความสัมพันธ์เชิงพงศาวลีใด ๆ กับตัวรับออกโทพามีนและไทรามีนของสัตว์ไม่มี กระดูกสันหลังเลย ตัวรับสองตระกูลที่ไม่เกี่ยวข้องกันมาบรรจบที่ลิแกนด์ขนาดเล็กตัว เดียวกัน ซีสค้นพบกุญแจในตัวเราที่บรรพบุรุษของเราตัดขึ้นเองอย่างเป็นอิสระ

สองในบรรดาวันที่เหล่านี้นั้นคง ส่วนอีกหนึ่งเปราะบาง จุดกำเนิดใน bilaterian สำหรับตระกูลตัวรับนั้นตั้งอยู่บนการสร้างใหม่ที่ไม่มีใครโต้แย้งได้มาเก่าปีแล้ว และวัน ที่ของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ฐานของ Vertebrata ก็ตั้งอยู่บนหลักฐานด้านวิทยา เอ็มบริโอโดยตรงแล้ว ไม่ใช่จากการไม่มีหลักฐานอีกต่อไป ส่วนวันที่ของอะดรีนาลีนที่ จำกัดเฉพาะเนโรสโตมนั้น ตั้งอยู่บนตระกูลยีนเพียงตระกูลเดียวจากการวิเคราะห์ เพียงชั้นเดียว และจีโนมของสัตว์มีกระดูกสันหลังไม่มีซากกรไกโรสคัตวหนึ่งที่พักอาศัย คล้าย PNMT ไว้ ก็จะทำให้ช่องว่างนี้พังทลายลงได้ในพริบตา สิ่งที่ยินยงอยู่ได้ไม่ว่าจะ ทางใดก็คือรูปทรงของเรื่องราวทั้งหมด สายการผลิตที่ต่อขยายที่ละเอนไซม์ตลอดหก ร้อยล้านปี สองสาขาที่ไม่เคยแข่งขันกันและไม่เคยรวมกันเลย และสายไฟสัญญาณ เตือนภัยที่ถูกวางไว้นานก่อนที่โมเลกุลซึ่งปัจจุบันกรีดร้องผ่านมันจะถือกำเนิดขึ้น โดส หนึ่งของโมเลกุลตัวนั้นอยู่ในเข็มฉีดยาอัตโนมัติทุกเข็มที่คนซึ่งระบบภูมิคุ้มกันตอบ

สนองต่อหอยเกินขนาดปกติตัวไว้ — และสารสื่อสัญญาณที่ก่อปฏิกิริยาเกินขนาดนั้น ก็คือเอมีนโบราณอีกตัวหนึ่งที่แบกรับสองหน้าที่ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกันไว้ ซึ่งจะได้พบกันต่อไปในบทว่าด้วยฤดูภูมิแพ้

Commit Ledger

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ |

|---|---|---|---|

| ความสามารถในการสังเคราะห์นอร์อะดรีนาลีน (DBH/TBH — สายพันธุ์กรรมยืนเดียว สองสารตั้งต้น) | รากของตระกูลอยู่ที่บรรพบุรุษ Cnidaria–Bilateria; ยีนที่ยังหลงเหลืออยู่โดยพหุคูณเป็นของ bilaterian — ≥ 600 ล้านปี (นาฬิกาโมเลกุล 642–761 ล้านปี; เทียบมาตรด้วยฟอสซิล ~558–575 ล้านปี) จากการประสานแผนภูมิวิวัฒนาการ | B | การเพิ่มจำนวนซ้ำของเบตาไฮดรอกซีเลสอีกครั้งอย่างเป็นอิสระ หรือ ยีน DBH/TBH ของโนดาเรียนที่ชัดเจนไม่มีข้อกังขา ซึ่งจะทำลายผลลัพธ์แบบยืนเดียวสองหน้าที่นี้ |

| ความสามารถในการสังเคราะห์อะดรีนาลีน (PNMT) | ~450 ล้านปี บรรพบุรุษของ crown Gnathostomata — นาฬิกาโมเลกุล พร้อมพื้นฐานฟอสซิลที่ ~439 ล้านปี (ปลาหมึกกรรไกรสมบูรณ์จากยุคไซลูเรียนตอนต้น) | C | ออร์โธลอกของ PNMT หรือเส้นทางสังเคราะห์อะดรีนาลีนแบบคอนเวอร์เจนซ์ ในข้อมูลจีโนมของปลาแลมเพรย์หรือปลาแฮกฟิช |

| ตระกูลตัวรับอะดรีเนอร์จิก ($\alpha 1$, $\alpha 2$ มั่นคง; β พบในคอร์เดตบวชินาซีโลมอร์ฟหนึ่งชนิด) | ≥ 600 ล้านปี บรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของ bilaterian สำหรับ $\alpha 1/\alpha 2$ — จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบ; จุดกำเนิดของ β ยังไม่ยุติ อาจเฉพาะคอร์เดตหรืออาจเป็นฐานราก | B | สำหรับ β คือการยุดที่ว่าชินาซีโลมอร์ฟอยู่นอก Bilateria อื่นทั้งหมดหรือไม่; สำหรับ $\alpha 1/\alpha 2$ คือการพบตัวรับชนิด α ในโนดาเรียน |

| ตระกูลตัวรับออกโทพามีน (α , β) และไทรามิน (ชนิดที่ 1, ชนิดที่ 2) | ≥ 600 ล้านปี บรรพบุรุษร่วมสุดท้ายของ bilaterian — การสร้างใหม่ชุดเดียวกัน จุดกำเนิดเดียวกับ

ตระกูลอะดรีเนอร์จิก | B | ตัวรับออกโทพามีนที่ยืนยันได้ในตัวเทอโรสโตนอกเหนือจาก *Saccoglossus kowalevskii* |

| ระบบประสาทซิมพาเทติก (ปมประสาทสายลำตัว) | ~560 ล้านปี ฐานรากของ Vertebrata — การติดฉลากสายเซลล์สันประสาทและการแสดงออกเชิงเปรียบเทียบในปลาแลมเพรย์ทะเล; ปรับขึ้นจากเดิมที่ว่า "เฉพาะสัตว์มีกระดูกสันหลังมีชากรรไกร" | B | ซิมพาโบลาสต์ที่เป็นโฮโมล็อกยืนยันได้ในปลาแฮกฟิช 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 ในฐานะนิวเคลียสนอร์อะดรีเนอร์จิกที่แยกเป็นเอกเทศ | ≥ 560 ล้านปี อนุมานจากการปรากฏอยู่ทั่วสัตว์มีกระดูกสันหลังที่สำรวจ ตามการเทียบมาตรฐานจุดแยกไซโคลสโตม — สรีรวิทยาไฟฟ้าข้ามสปีชีส์แบบรวมข้อมูล พรินต์; ยังไม่มีความพยายามกำหนดอายุเชิงพงศาวลี | C | การตีพิมพ์ชุดข้อมูลรวมที่ผ่านการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ; การบันทึกในไซโคลสโตมจะทดสอบข้อสันนิษฐานนี้ได้โดยตรง |

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

Sources

- **1963** · Blackwell, "Hypertensive Crisis Due to Monoamine-Oxidase Inhibitors" — [The Lancet 282:849–851](#) (192743-0)
- **1975** · Païement & McMillan, "The extracardiac chromaffin cells of larval lampreys" — [General and Comparative Endocrinology 27:495–508](#) (90070-2)
- **1976** · Jensen, "Enzyme Recruitment in Evolution of New Function" — [Annual Review of Microbiology 30:409–425](#)
- **2005** · Lindemann & Hoener, "A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family" — [Trends in Pharmacological Sciences 26:274–281](#)
- **2005** · Stevenson, Dyakonova, Rillich & Schildberger, "Octopamine and Experience-Dependent Modulation of Aggression in Crickets" — [The Journal of Neuroscience 25:1431–1441](#)
- **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](#)
- **2016** · Eyun, Moriyama, Hoffmann & Moriyama, "Molecular Evolution and Functional Divergence of Trace Amine-Associated Receptors" — [PLOS ONE 11:e0151023](#)
- **2017** · Bauknecht & Jékely, "Ancient coexistence of norepinephrine, tyramine, and octopamine signaling in bilaterians" — [BMC Biology 15](#)
- **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](#)
- **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications 14:3284](#)
- **2024** · Edens, Stundl, Urrutia & Bronner, "Neural crest origin of sympathetic neurons at the dawn of vertebrates" — [Nature 629:121–126](#)
- **2024** · Kelberman, Rodberg, Munn et al., "Diverse ancestral brainstem noradrenergic neuron activity across species and biological factors" — [bioRxiv preprint, not yet peer-reviewed](#)

07. ฮิสตามีน: สายลับสองหน้า

กว่าร่างกายจะเริ่มโต้แย้งกับมัน คำกัคนั้นก็ถูกกลืนลงไปเรียบร้อยแล้ว โปรตีนจากอาหารทะเลไปพบกับแอนติบอดี IgE ที่เกาะอยู่บนแมสต์เซลล์ (mast cell) — เซลล์ภูมิคุ้มกันอัดแน่นด้วยแกรนูลที่ประจำการอยู่ในผิวหนัง เยื่อบุลำไส้ และผนังทางเดินหายใจ แอนติบอดีสองตัวจับกับโปรตีนตัวเดียวกัน ตัวรับของมันถูกดึงเข้ามาประชิดกัน และภายในห้าถึงสามสิบนาที่แกรนูลก็ปล่อยของออกมา คือฮิสตามีนที่ถูกสร้างและเก็บสำรองไว้ล่วงหน้าแล้ว ตามมาด้วยทริปเทส (tryptase) และคาร์บอกซีเปปติเดสเอ (carboxypeptidase A) ฮิสตามีนที่ตัวรับ H1 เป็ดรอยต่อระหว่างเซลล์ที่บุผนังหลอดเลือด พลาสมาไหลออกจากระบบไหลเวียนโลหิต ความดันตก กล้ามเนื้อทางเดินหายใจหดเกร็ง ลำไส้บีบตัว โมเลกุลตัวเดียวก่อความเสียหายที่มองเห็นได้เกือบทั้งหมด

ปากกาที่หยุดมันไม่เคยจะต้องฮิสตามีนเลยสักนิด อะดรีนาลีน (epinephrine) — โมเลกุลจากบทที่แล้ว — ทำงานสามแนวรบพร้อมกัน คือหดหลอดเลือดผ่านตัวรับ alpha-1 เพื่อพลิกกลับความดันที่กำลังทรุด กระตุ้นตัวรับ beta-1 เพื่อเร่งอัตราและแรงบีบตัวของหัวใจ และเปิดตัวรับ beta-2 เพื่อขยายทางเดินหายใจพร้อมสั่งให้แมสต์เซลล์หยุดปล่อยของ ยาช่วยชีวิตสำหรับภาวะฉุกเฉินจากฮิสตามีนคือโมเลกุลสัญญาณเตือนจากบทที่แล้วนั่นเอง และทั้งสองตัวมาพบกันภายในหนึ่งในสี่ชั่วโมง ดึงกันไปคนละทาง

ฮิสตามีนยังมีงานที่สองที่ไม่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันเลย แหล่งกำเนิดจากเซลล์ประสาทแหล่งเดียวของมันในสมองคือทูเบอร์อมิลลารีนิวเคลียส (tuberomammillary nucleus) ของไฮโปทาลามัสส่วนหลัง เซลล์ประสาทกลุ่มนี้ยังสัญญาณราวห้าครั้งต่อวินาทีไม่ว่าหลังตื่นนอน เฝ้ายลตลอดช่วงหลับที่ไม่ใช่ REM และช่วงหลับ REM และแผ่เส้นใยไปกว้างขวางพอจะยกระดับความตื่นตัว การรู้คิด และการเคลื่อนไหวทั่วทั้งเครือข่าย เซลล์ประสาทส่วนใหญ่หลั่ง GABA ร่วมไปด้วย สัญญาณจึงפקเบรกของตัวเองติดตัวมาด้วย Takeo Yoshikawa และคณะวางผังวงจรนี้ไว้ในปี 2021 โมเลกุลตัวเดียว นายจ้างสองรายที่ไม่เกี่ยวข้องกันเลย

นี่คือเหตุผลที่บ่ายวันหนึ่งพราหมณ์ไปหลังกินยาแก้แพ้เม็ดหนึ่ง ยาต้านฮิสตามีนรุ่นแรก — ไดเฟนไฮโดรามีน (diphenhydramine) คลอร์เฟนิรามีน (chlorpheniramine) และ เมไพรามิน (mepyramine) ตัวดั้งเดิม — มีโมเลกุลเล็ก ละลายในไขมันได้ดี และไม่ใช้สารตั้งต้นของ P-glycoprotein ปุ่มที่เฝ้าด่านกั้นเลือด-สมอง มันจึงผ่านเข้าไปได้อย่างอิสระและครองตัวรับ H1 ในสมองไว้มากกว่าเจ็ดสิบเปอร์เซ็นต์ วัดด้วยเทคนิค PET (positron-emission tomography) ร่วมกับดอกซีพิน (doxepin) ที่ติดฉลากรังสี ส่วนลอราทาดีน (loratadine) เฟกโซเฟนาดีน (fexofenadine) และเซทิริซีน (cetirizine) มีโมเลกุลใหญ่กว่า มีประจุมากกว่า จึงถูกกั้นไว้นอกด่านเป็นส่วนใหญ่ อาการไม่่วงเป็นเรื่องของเภสัชจลนศาสตร์ ไม่ใช่กลไกการออกฤทธิ์

เส้นทางของมนุษย์กับโมเลกุลนี้พาดผ่านรางวัลโนเบลสองครั้ง ในปี 1910 Henry Dale และ Patrick Laidlaw ตีพิมพ์บทความสามสิบหกหน้าใน Journal of Physiology ว่าด้วย β -iminazolyethylamine สารนี้กระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบ ทำให้ความดันโลหิตตก และก่อสภาพที่ทั้งคู่บันทึกไว้ว่าคล้ายกับภาวะช็อกจากการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylactic shock) — ทั้งที่ยังไม่มีใครพิสูจน์ได้ด้วยซ้ำว่าร่างกายสร้างสารนี้เองได้ Daniel Bovet ซึ่งทำงานในห้องปฏิบัติการของ Ernest Fourneau ที่สถาบันปาสเตอร์ (Pasteur Institute) สร้างสารประกอบที่ปิดกั้นฤทธิ์ของมันขึ้นมา และได้รับรางวัลโนเบลปี 1957 แต่เพียงผู้เดียว จากผลงาน "สารประกอบสังเคราะห์ที่ยับยั้งฤทธิ์ของสารบางชนิดในร่างกาย"

ข้อสังเกตของ James Black มาจากผลลบ ยาต้านฮิสตามีนทุกตัวที่ใช้กันอยู่ในเวลานั้นไม่ต้องการหลังกรดในกระเพาะอาหารเลย นั่นแปลว่าต้องมีตัวรับตัวที่สองอยู่จริง Black ร่วมกับ Duncan, Durant, Ganellin และ Parsons นิยามตัวรับนี้ไว้ใน Nature เมื่อเดือนเมษายน 1972 ด้วยตัวปิดกั้นที่สร้างขึ้นมาเฉพาะคือบูริมาไมด์ (burimamide) ตามมาด้วยไซเมทีดีน (cimetidine) ซึ่งเป็นยารักษาโรคกระเพาะ ไม่ใช่ยาแก้แพ้ และ Black ได้รับรางวัลโนเบลปี 1988 ร่วมกับผู้อื่น สองกลุ่มนี้ยังคงถูกสับสนกันอยู่เสมอ ดังนั้นขอย้ำ ตัวปิดกั้น H1 รักษาอาการแพ้ ตัวปิดกั้น H2 รักษากรดเกิน ส่วนความง่วงเป็นเส้นแบ่งที่ไม่ตรงกับทั้งสองกลุ่มเลย

แล้วก็ยังมีแมลงวันที่มองเห็นด้วยฮิสตามีน ในแมลงวัน Drosophila ตัวเต็มวัย ตัวรับแสง R1–R6 และ R8 หลังฮิสตามีน และแทบจะมีแต่ฮิสตามีนเท่านั้น เข้าสู่ชั้นลามินา

(lamina) ได้ตาประกอบ — เป็นข้อสรุปของ P. Vijay Sarthy ในปี 1991 ซึ่งการย้อม ภูมิคุ้มกันวิทยาให้ผลซ้ำได้ในแมลงวันหัวเขียว *Calliphora erythrocephala* และ แมลงวันบ้าน *Musca domestica* การมองเห็นตรงนี้ทำงานด้วยการรีไซเคิล เกล็ด เย็บฮิสตามีนกลับเข้าไป จับคู่กับเบตา-อะลานีน (beta-alanine) กลายเป็นคาร์ซีนิน (carcinine) แล้วตัวขนส่ง CarT ก็ลากมันกลับมาอีกที ตัดยีน CarT ทั้งแล้วการมองเห็น ล้มเหลวทันที พันธุศาสตร์ประสาทของแมลงวันชี้ว่าปลายทางรับสัญญาณเป็นช่อง คลอไรด์ชนิดไอโอโนโทรปิกที่เปิดด้วยฮิสตามีน คือ HisCl1 หรือ ort ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับ H1-H4 เลย — ข้อสรุปนี้ไม่ได้รับการตรวจทานซ้ำในทันที จึงถือเป็นเพียงข้อสันนิษฐาน ที่น่าจะเป็นไปได้

โมเลกุลตัวนี้ยังมาถึงโต๊ะอาหารด้วย ปลาเนื้อคล้ำ — ทูน่า ปลาทู ปลาหมาน้ำ (mahimahi) ปลาสีกุน (amberjack) — มีฮิสติดีนอิสระในเนื้อสูง หากแช่เย็นช้าเกินไป แบคทีเรียแกรมลบที่มีอยู่แล้วในลำไส้และเหงือกจะดึงหมู่คาร์บอกซิลออกจากฮิสติดีน จนกลายเป็นฮิสตามีน เหนืออุณหภูมิราว 26°C ระดับพิษจะสะสมขึ้นภายในราวสิบ สองชั่วโมง และฮิสตามีนก็ทนทั้งการปรุงสุก การแช่แข็ง และการบรรจุกระป๋อง อาการหน้าแดง ปวดหัว ใจสั่น และปวดเกร็งจะตามมาภายในหนึ่งชั่วโมง John Morrow และคณะระบุว่าฮิสตามีนคือสารพิษตัวการของโรคพิษปลา scombrotoxicosis (scombroid poisoning) ในปี 1991 — และเอนไซม์ตัวนั้นก็อยู่ในชุดเครื่องมือของ แบคทีเรียที่กระจัดกระจายและถ่ายทอดกันตามแนวราบ ซึ่ง Vol. I ได้ตามรอยไว้แล้ว

โรค scombrotoxicosis ควรแยกให้ชัดจากสิ่งที่มันมักถูกเข้าใจปนกัน เอนไซม์ไดเอมีนออกซิเดส (diamine oxidase) ย่อยสลายฮิสตามีนจากอาหารได้จริง ชีววิทยาส่วนนี้เป็นเรื่องจริง แต่ภาวะไม่ทนฮิสตามีน (histamine intolerance) ตามที่ปฏิบัติกันอยู่ไม่มีตัวชี้วัดทางชีวภาพที่ผ่านการรับรอง การวินิจฉัยอาศัยการงดอาหารแล้วค่อยนำกลับมากินใหม่ ส่วนการทดลองให้เสริมเอนไซม์ก็มีจำนวนน้อยและขนาดเล็ก ให้เกรด C เป็นข้อถกเถียง โรคพิษवादได้จริง ส่วนภาวะไม่ทนเป็นเพียงการอนุมาน

กลุ่มควบคุม

หนังสือเล่มนี้ทดสอบคำอธิบายสามแบบว่าเหตุใดโมเลกุลส่งสัญญาณตัวหนึ่งจึงยังคง อยู่มาถึงทุกวันนี้ คือ commit โบราณที่ถูกแช่แข็งไว้และสืบทอดในแนวตั้งจากจุด

กำเนิดเดียว การคิดค้นซ้ำ (reinvention) คือคำตอบเดียวกันที่ถูกค้นพบขึ้นเองอย่างเป็นอิสระมากกว่าหนึ่งครั้ง และการแพร่กระจายตามแนวราบ คือยีนเคลื่อนย้ายข้ามสายพันธุ์ที่ไม่เกี่ยวข้องกัน ฮิสตามีนสอบตักข้อแรก แต่สาธิตให้เห็นอีกสองข้อที่เหลือ นั่นไม่ใช่ช่องโหว่ของบทนี้ แต่เป็นหน้าที่ของบทนี้เอง

เริ่มจากการสังเคราะห์ก่อน ฮิสติดีนดีคาร์บอกซิเลส (histidine decarboxylase) ไม่ใช่เอนไซม์ตัวเดียวที่สืบทอดกันมาเงียบ ๆ ตระกูลเอนไซม์สองตระกูลที่ไม่เกี่ยวข้องกันทางโครงสร้างเลยต่างก็ไปถึงกลเม็ดเดียวกันด้วยตัวเอง และในแบคทีเรียมันยังพกลายเซ็นของการถ่ายทอดยีนที่ยังทำงานอยู่ ดังที่ Daniel Wüthrich และคณะแสดงให้เห็นในกลุ่ม *Lactobacillus parabuchneri* เมื่อปี 2017 พืชสะสมฮิสตามีนได้เมื่อเผชิญความเครียด แต่ไม่มีวิธีการสร้างเป็นของตัวเอง — เอนไซม์ตัวเก่งของพืชกลับกลายเป็นซีรีนดีคาร์บอกซิเลส (serine decarboxylase) ไปเสีย ลึกลงไปกว่านั้น วิธีการสร้างฮิสติดีนเองก็สร้างเสร็จสมบูรณ์ไปแล้วก่อนยุค LUCA

ตัวรับกลับสร้างความซับซ้อนจากอีกทิศทางหนึ่ง Isha Ravhe, Arunkumar Krishnan และ Narayanan Manoj สร้างแผนภูมิตระกูลนี้ขึ้นใหม่ในปี 2020 ด้วยวิวัฒนาการเชิงพันธุกรรมทั้งจีโนม บวกกับการตรวจโครงสร้างยีนและไซนเทนี (synteny) H2 คือกิ่งที่ลึกที่สุด มีบรรพบุรุษร่วมกับตัวรับอัลฟา-อะดรีโน (alpha-adrenoreceptor) อยู่ในบรรพบุรุษยุคก่อนไบลาทีเรียน (prebilaterian) — เก่าแก่กว่าจุดแยกโปรโตสโตม-ดิเวเทอโรสโตมที่หนังสือเล่มนี้ใช้เป็นพื้นล่างสุดฝั่งสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง ส่วน H1 มีบรรพบุรุษร่วมกับตัวรับอะซิติลโคลีนชนิดมัสคารินิก (muscarinic acetylcholine receptor) อยู่ในบรรพบุรุษยุคไบลาทีเรียน (bilaterian) ส่วน H3A, H3B และ H4 สืบเชื้อสายมาจากบรรพบุรุษร่วมตัวเดียวที่คล้าย H3 ผ่านการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุดที่รากของสัตว์มีกระดูกสันหลัง — กลไกเดียวกับที่บดทลายไปด้วยเบปไทด์แห่งความผูกพันจะอธิบาย แต่ไม่ใช่วันที่เดียวกัน แล้วก็มาถึงจุดพลิก ความสามารถในการจับ ฮิสตามีนนั้นได้มาแบบเบนเข้าหากัน (convergent) แยกกันเกิดขึ้นทั้งใน H1, H2 และ H3/H4 โครงร่างตัวรับนั้นเก่าแก่ แต่หน้าที่นี้ใหม่ ใหม่ถึงสามครั้งแยกกัน

งานวิจัยชิ้นเดียวกันนี้ยังไขความเข้าใจผิดที่เล่าต่อกันมาด้วย H4 มักถูกมองว่าเป็นตัวรับภูมิคุ้มกันรุ่นใหม่ และการค้นพบมันก็ใหม่จริง ๆ — โคลนได้ในปี 2000 จากการขุดฐานข้อมูลจีโนม แต่แผนภูมิวิวัฒนาการกลับพบว่ามันปรากฏอยู่ทั่วไปในสัตว์มี

กระดุกสันหลัง ไม่ได้จำกัดอยู่แค่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม การที่มันจะค่อย ๆ จำกัดขอบเขตไปสู่แมสเซลล์และอีโอซิโนฟิลในภายหลังยังเป็นไปได้อยู่ แต่ต้นไม้วิวัฒนาการเองยังฟันธงเรื่องนี้ไม่ได้ สิ่งใหม่สำหรับเรา ไม่ได้ใหม่ในจินม

ฝั่งภูมิคุ้มกันเก่าแก่กว่าระบบภูมิคุ้มกันที่กำลังใช้มันอยู่ในปัจจุบันเสียอีก Guang William Wong, Richard Stevens และคณะ วางตำแหน่งเซลล์แบบแมสเซลล์ไว้ในยูโรคอร์ดเตต (urochordate) ตั้งแต่ปี 2014 ก่อนที่ภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวได้ (adaptive immunity) จะถือกำเนิดขึ้นด้วยซ้ำ และกลุ่มวิจัยของ Mauro Cavalcante ที่รีโอเดจาเนโรก็พบเฮพาริน (heparin) อยู่ภายในเซลล์หมุนเวียนคล้ายเบโซฟิลของแอสซิเดียน (ascidian) *Styela plicata* หลักฐานล่าสุดคืองานศึกษาปี 2025 ของ Francesca Brunelli, Federico Dalle Palle และ Francesca Cima เกี่ยวกับ *Botrylloides leachii* พบเซลล์แกรนูลที่เก็บทั้งเฮพารินและฮิสตามีนไว้ในแกรนูลเดียวกัน พกไฮโดรเลส (hydrolase) แบบแมสเซลล์ที่เบโซฟิลของสัตว์มีกระดุกสันหลังไม่มี ปล่อยแกรนูลออกเมื่อเจอสปอร์แบคทีเรีย และอพยพเข้าสู่เยื่อลำไส้เมื่อถูกทำลาย เซลล์เหล่านี้ยังติดฉลากกับแอนติบอดีต้าน c-kit ได้ด้วย — ซึ่งผู้เขียนงานวิจัยเองก็ระบุตรงไปตรงมาว่าเป็นเพียงปฏิกิริยาข้าม (cross-reactivity) ไม่ใช่ความเป็นออร์ทอล็อก (orthology) ในระดับยีน และตั้งเป้าการยืนยันระดับโมเลกุลไว้เป็นการทดสอบขั้นต่อไป ทูนิเคต (tunicate) ปรากฏตัวขึ้นในยุคแคมเบรียน ราว 518 ถึง 500 ล้านปีก่อน ส่วนแมสเซลล์ของสัตว์มีกระดุกสันหลัง "แท้" อยู่ที่บรรพบุรุษร่วมสุดท้ายกับปลาแฮคคิฟิช (hagfish) แลมเพรย์ (lamprey) และฉลาม ราว 450 ถึง 500 ล้านปีก่อน

ลองรวมภาพทั้งหมดเข้าด้วยกัน ฮิสตามีนปรากฏทั้งในแบคทีเรีย ในพืชที่เผชิญความเครียด ในซิลิเอต (ciliate) ที่ไม่มีระบบประสาทเลยด้วยซ้ำ ในดวงตาของแมลงวัน และในไฮโปทาลามัสของมนุษย์ — และไม่มีข้อไหนเลยที่เป็นหลักฐานของการสืบทอดสายเดียวที่ลึกลับ การมีอยู่ไม่ใช่การสืบเชื้อสาย ฮิสตามีนคือหน้าต่างของโมเลกุลที่ไม่ได้ถูกแช่แข็ง และถ้าไม่มีมัน ทีมนักแสดงที่ถูกแช่แข็งก็คงเป็นเพียงความประทับใจ ไม่ใช่การวัดผลที่แท้จริง

สถานะของหลักฐานทั้งหมดนี้ไม่เท่ากัน และควรอ่านด้วยความเข้าใจนั้น ความเก่าแก่ของวิธีการตั้งต้นมันคงเท่าที่การอนุมานเชิงเวลาจะให้ได้ โครงร่างของ H1 และ H2 ฟังพานงานวิจัยที่รอบคอบเพียงชิ้นเดียวที่ยังไม่มีใครทำซ้ำ แกรนูลของทูนิเคตฟังพา

แอนติบอดีและภาพถ่ายจุลทรรศน์ที่ยังรอลำดับยีนมายืนยัน ส่วนวงจรที่ทำให้บายวันหนึ่งพร่ามัวไปนั้นไม่มีวันที่เชิงวิวัฒนาการเลยแม้แต่น้อย สิ่งที่จะมาต่อไปคือโมเลกุลคนละแบบสิ้นเชิง ไม่ใช่สัญญาณเตือนภัยที่กระจายเข้าสู่กระแสเลือดเป็นพัน ๆ หน่วย แต่เป็นกรดอะมิโนเก่าตัวที่ส่งจากร่างหนึ่งไปถึงอีกร่างหนึ่งโดยเฉพาะเจาะจง

Commit Ledger

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ |

|---|---|---|---|

| การสังเคราะห์ฮิสติดีน (สารตั้งต้น) | ก่อนยุค LUCA, ~3.5–4 Gya — จีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบของยีน his | A | การกำหนดอายุ LUCA ใหม่ หรือโดเมนที่สร้างฮิสติดีนด้วยวิธีอื่น |

| การสังเคราะห์ฮิสตามีน (histidine decarboxylase) | ไม่มี commit เดียว — เอนไซม์สองตระกูลที่ไม่เกี่ยวข้องกัน มีลายเซ็นการถ่ายทอดตามแนวราบที่ยังทำงานอยู่ในแบคทีเรีย | C | HDC ในสายพันธุ์แตกแขนงต้น ๆ ที่ไม่มีลายเซ็นการถ่ายทอด |

| โครงร่างตัวรับ (H1, H2) | H2 อยู่ในยุคก่อนโปลาทีเรียน เก่าแก่กว่าจุดแยกโปรโตสโตม-ดิเวเทอโรสโตม (เทียบมาตรด้วยฟอสซิล ~558–575 Mya; นาฬิกาโมเลกุล 642–761 Mya); H1 อยู่ในยุคโปลาทีเรียน — พิโลจีโนมิกส์ร่วมกับไซนเทนี | B | การพบผลซ้ำในจีโนมของแอมฟิออกซัส (amphioxus) และโลโฟโทรโคซัว (lophotrochozoan) |

| โครงร่างตัวรับ (H3A, H3B, H4) | บรรพบุรุษตัวเดียวที่คล้าย H3 แตกออกจากกันด้วยการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุดที่รากของสัตว์มีกระดูกสันหลัง กำหนดตำแหน่งด้วยไซนเทนี ไม่มีการระบุช่วงเวลา | C | วันที่ที่เทียบมาตรแล้วสำหรับการเพิ่มจำนวนเหล่านั้น หรือ H4 ที่ขาดหายไปในแลมเพรย์หรือแฮคฟิช |

| การจับฮิสตามีนของตัวรับ | ไม่มีจุดกำเนิดเดียว — เกิดแบบเบนเข้าหากันอย่างน้อยสามสาย อนุมานจากโครงสร้างและวิวัฒนาการ | C | ลวดลายการจับที่สืบทอดร่วมกันจากบรรพบุรุษ ปรากฏทั้งใน H1, H2 และ H3/H4 |

| ชุดแกรนูลภูมิคุ้มกัน (เฮพาริน ฮิสตามีน ไฮโดรเลส) | เซลล์แกรนูลของทูนิเคต;
Tunicata จาก ~518–500 Mya เทียบมาตรฐานด้วยฟอสซิลยุคแคมเบรียน — อิมมูโนฮิส
โตเคมีและ TEM | C | ความเป็นออร์โทลอกระดับยีนของ c-kit หรือ FcεRI ในทูนิเคต
— การทดสอบขั้นต่อไปที่แหล่งข้อมูลระบุไว้เอง |

| แมสต์เซลล์ "แท้" ของสัตว์มีกระดูกสันหลัง | ~450–500 Mya ที่บรรพบุรุษร่วม
สุดท้ายกับแฮคพิช แลมเพรย์ และฉลาม — มิถุนวิทยาเชิงเปรียบเทียบ | B | ยีนไฮโดร
เลสของแมสต์เซลล์ที่พบ หรือขาดหายไป ในจีโนมสัตว์มีกระดูกสันหลังไร้ขากรรไกร |

| บทบาททางประสาทกระตุ้นการตื่นตัว (TMN) | ไม่มีการระบุอายุ — กลไกยืนยันแล้ว
เฉพาะในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ยังไม่มีวิวัฒนาการเชิงเปรียบเทียบตีพิมพ์ | D | งาน
ศึกษาที่ระบุอายุของจุดเริ่มต้นนี้นอกสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม |

| บทบาทสารสื่อประสาทในตัวรับแสงของแมลง | ยืนยันแล้วทั่วทั้งอันดับ Diptera; ยัง
ไม่มีการประเมินเวลาแยกสายพันธุ์ตีพิมพ์ — D ในแง่วันที่ B ในแง่หน้าที่ | D | การ
สำรวจที่ระบุอายุของช่องคลอดที่เปิดด้วยฮิสตามีนทั่วทั้งอันดับแมลง |

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: พบลดทอนการจับฮิสตามีนที่สืบทอดร่วมกันจากบรรพบุรุษ
ปรากฏอยู่ทั่วทั้งสาย H1, H2 และ H3/H4 ซึ่งจะยุบการคัดสรรแบบเบนเข้าหากันสาม
ครั้งให้เหลือจุดกำเนิดที่สืบทอดมาเพียงจุดเดียว และย้ายฮิสตามีนเข้าไปอยู่ในทีมนัก
แสดงที่ถูกแก้ไขของหนังสือเล่มนี้

Sources

- 1910 · Dale & Laidlaw, "The physiological action of β-iminazolyethylamine" — [Journal of Physiology 41](#)
- 1957 · Nobel Prize in Physiology or Medicine, Daniel Bovet — [The Nobel Prize; biographical note](#)
- 1972 · Black et al., "Definition and antagonism of histamine H2-receptors" — [Nature 236](#)
- 1988 · Nobel Prize in Physiology or Medicine, Black, Elion & Hitchings — [The Nobel Prize](#)
- 1991 · Morrow et al., "Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning" — [New England Journal of Medicine 324](#)
- 1991 · Sarthy, "Histamine: a neurotransmitter candidate for Drosophila photoreceptors" — [Journal of Neurochemistry 57](#)

- **2000** · Oda et al., "Molecular cloning of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes" — [Journal of Biological Chemistry 275](#)
- **2007** · de Barros et al., "The hemolymph of the ascidian *Styela plicata* contains heparin inside basophil-like cells" — [Journal of Biological Chemistry 282](#)
- **2009** · Fondi et al., "The evolution of histidine biosynthesis in archaea: the his genes in LUCA" — [Journal of Molecular Evolution 69](#)
- **2014** · Wong et al., "Ancient origin of mast cells" — [Biochem. Biophys. Res. Commun. 451](#)
- **2015** · Crivellato, Travan & Ribatti, "The phylogenetic profile of mast cells" — [Methods in Molecular Biology 1220](#)
- **2015** · Stenesen, Moehlman & Krämer, "The carcinine transporter CarT is required in *Drosophila* photoreceptor neurons to sustain histamine recycling" — [eLife 4](#)
- **2017** · Wüthrich et al., "The histidine decarboxylase gene cluster of *Lactobacillus parabuchneri* was gained by horizontal gene transfer" — [Frontiers in Microbiology 8](#)
- **2020** · Comas-Basté et al., "Histamine intolerance: the current state of the art" — [Biomolecules 10](#)
- **2020** · Ravhe, Krishnan & Manoj, "Evolutionary history of histamine receptors: early vertebrate origin and expansion of the H3-H4 subtypes" — [Molecular Phylogenetics and Evolution 154](#)
- **2021** · Yoshikawa, Nakamura & Yanai, "Histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus as a control centre for wakefulness" — [British Journal of Pharmacology 178](#)
- **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](#)

08. ออกซิโทซินกับวาโซเพรสซิน: ทางแยกของสายใย

ห้องคลอด ดึกคืนในค่ำคืนที่ยาวนาน ถูมน้ำเกลือใสแขวนอยู่ข้างเตียง และเครื่องปั๊มค่อย ๆ นับหยดมันลงไปตามสายที่แปะติดหลังมือของหญิงคนหนึ่ง ในถุณนั้นคือสายกรดอะมิโนเก่าตัวที่เรียกว่าออกซิโทซิน สร้างขึ้นในโรงงานแทนที่จะเป็นสมอง และวางขายในชื่อ Pitocin มันเข้าจับกับ OXTR ตัวรับออกซิโทซินที่ปักอยู่เต็มเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังมดลูกทุกเซลล์ ซึ่งตอบสนองด้วยการปล่อยแคลเซียมออกมาภายในเซลล์ — และแคลเซียมนี้เองที่ทำให้กล้ามเนื้อหดสั้นลง ผ่านมาครึ่งศตวรรษ โมเลกุลคู่นี้กลายเป็นหนึ่งในโมเลกุลที่มนุษย์ได้รับผ่านการให้ยาอย่างแพร่หลายที่สุด

ร่างกายเดินวงจรเดียวกันนี้เป็นวงวนที่กินผลผลิตของตัวเองเป็นเชื้อ แรกกดจากทารกที่กำลังเคลื่อนลงมาดปากมดลูกส่งสัญญาณไปยังไฮโปทาลามัส ซึ่งปล่อยออกซิโทซินออกมาจากต่อมใต้สมองส่วนหลัง ซึ่งทำให้มดลูกบีบตัว ซึ่งดันทารกกดปากมดลูกแรงขึ้นไปอีก นักสรีรวิทยาเรียกสิ่งนี้ว่ารีเฟล็กซ์เฟอร์กูสัน (Ferguson reflex) — หนึ่งในไม่กี่วงวนป้อนกลับเชิงบวก (positive feedback) ที่มีอยู่ในร่างกายซึ่งวงจรควบคุมเกือบทั้งหมดมีไว้เพื่อรักษาตัวแปรให้คงที่ วงวนที่สองตามมาหลังคลอด การดูดนมกระตุ้นออกซิโทซิน ซึ่งบีบเซลล์ไมโอเอพิทีเลียล (myoepithelial cell) รอบต่อมน้ำนม และน้ำนมก็ไหลลงมารีงนาที่ให้หลัง ทั้งสองวงวนหยุดก็ต่อเมื่อสิ่งที่จุดชนวนมันหายไปเท่านั้น

ถูมน้ำเกลือใบนี้มีอยู่ได้เพราะห้วงโซ่ผลการทดลองที่เจาะจงชุดหนึ่ง ในปี 1906 ในบทความที่ว่าด้วยเออร์กอต (ergot) เป็นหลัก Henry Dale รายงานว่าสารสกัดจากต่อมใต้สมองส่วนหลังทำให้มดลูกของแมวท้องบีบตัว และตั้งชื่อฤทธิ์นี้ว่า oxytocic มาจากภาษากรีกที่แปลว่าคลอดเร็ว สารสกัดหยาดนี้เข้าสู่การใช้งานทางสูติศาสตร์ภายในห้าปี ในปี 1928 Kamm และคณะที่ Parke, Davis แยกมันออกเป็นสารออกฤทธิ์สองชนิดที่ยังไม่ทราบโครงสร้าง จากนั้นในปี 1953 Vincent du Vigneaud ที่มหาวิทยาลัยคอร์เนลล์ (Cornell) หาลำดับกรดอะมิโนทั้งเก้าตัวได้สำเร็จ สร้างโมเลกุลขึ้นมาใหม่ทั้งหมด และแสดงให้เห็นว่ามันออกฤทธิ์เหมือนกับโมเลกุลตามธรรมชาติทุกประการ รางวัลโนเบลปี 1955 ของเขาระบุเหตุผลว่า "การสังเคราะห์ฮอร์โมนพอลิ

เปปไทด์เป็นครั้งแรก" ฮอริโมนตัวหนึ่งถูกลดทอนลงเหลือเพียงลำดับกรดอะมิโนและรูปทรงเท่านั้น

สารสองชนิดของ Kamm คือโมเลกุลของบพนี้เอง ออกซิโทซินและวาโซเพรสซิน ต่างมีกรดอะมิโนเก้าตัว ต่างกันเพียงสองตำแหน่ง ในจีโนมมนุษย์ทั้งสองยีนอยู่เกือบจะทับกัน — OXT และ AVP ห่างกันราวสิบเอ็ดกิโลเบสบนโครโมโซม 20 ถูกถอดรหัสเข้าหากันจากคนละสาย ปลายหางชนปลายหาง เป็นภาพที่ชวนให้เชื่อไปเองได้ง่ายเหลือเกิน คือการเพิ่มจำนวนยีนยังอ่านออกได้ชัดเจน ไฟล์สองไฟล์วางเคียงกันเพราะไฟล์หนึ่งถูกคัดลอกมาจากอีกไฟล์หนึ่ง

แต่ภาพนั้นกลับตาลปัตร Gwee, Tay, Brenner และ Venkatesh หาลำดับตำแหน่งยีนโนนาเปปไทด์ในปลาฉลามช้าง (elephant shark) และปลาแลมเพรย์ญี่ปุ่น แล้วเปรียบเทียบกับการจัดเรียงที่รู้จักกันในที่อื่น ๆ ในปลาฉลามช้าง ปลาซีลาแคนท์ (coelacanth) กบ Xenopus ไก่ และโอพอสซัม ยีนทั้งสองเชื่อมกันแบบปลายหางชนปลายหัว ซึ่งตามข้อโต้แย้งของพวกเขาคือรูปแบบดั้งเดิม ส่วนการจัดวางแบบปลายหางชนปลายหางในมนุษย์และสัตว์ฟันแทะเป็นการกลับด้าน (inversion) ของยีนออกซิโทซินเพียงยีนเดียวที่เกิดขึ้นภายหลังและเฉพาะสายพันธุ์ สิ่งที่ถูกต้องว่าเป็นทางแยกที่มองเห็นได้ชัดเจน แท้จริงแล้วคือการจัดเรียงใหม่ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมของทางแยกที่เก่าแก่กว่าภาพที่เอามาแสดงมันเสียอีก

งานวิจัยชิ้นเดียวกันนี้ยังยุติคำถามใหญ่ว่านั้นด้วยกลุ่มนอก (outgroup) ที่ดีที่สุดของมัน ปลาแลมเพรย์ญี่ปุ่น สัตว์มีกระดูกสันหลังไร้ขากรรไกรที่ยังมีชีวิตอยู่ และแอมฟิออกซัส (amphioxus) เซฟาโลคอร์ดที่อยู่ลึกกว่านั้นอีก ต่างก็มียีนโนนาเปปไทด์เพียงหนึ่งยีนเท่านั้น และจีโนมทั้งสองถูกค้นหายีนที่สองแล้วแต่ไม่พบ ในทั้งสองกรณี ยีนนั้นอยู่ในตระกูลวาโซเพรสซิน ไม่ใช่ตระกูลออกซิโทซิน สำเนาของแอมฟิออกซัส ซึ่งมีชื่อว่า [Ile4]vasotocin เป็นโปรฮอริโมน (prohormone) ยาว 167 กรดอะมิโน มีโครงสร้างสี่ส่วนแบบสัตว์มีกระดูกสันหลัง — เปปไทด์นำสัญญาณ (signal peptide) โนนาเปปไทด์ นิวโรฟิซิน (neurophysin) และโคเปปติน (copeptin) — ต่างจากวาโซโทซินของสัตว์มีกระดูกสันหลังเพียงกรดอะมิโนตัวเดียว ปลาฉลามช้าง สายพันธุ์สัตว์มีขากรรไกรที่แยกตัวออกมาก่อนใครในกลุ่มตัวอย่างนี้ มียีนทั้งสองตัวอยู่แล้ว วาโซเพรสซินคือไฟล์ต้นฉบับ ออกซิโทซินคือไฟล์สำเนา

สิ่งนี้ตรึงตำแหน่งว่าทางแยกเกิดขึ้นที่ไหนได้ แต่ยังไม่ได้กำหนดวันที่ ทีมของ Gwee ไม่ได้ตีพิมพ์การประเมินด้วยนาฬิกาโมเลกุลไว้เลย กรอบเวลาที่ชัดเจนที่สุดจึงมาจากจุดแยกสองจุดที่ Vol. I กำหนดเอาไว้แล้ว คือทางแยกนี้อายุน้อยกว่าจุดแยกไรซา กรรไกร/มิซากรไกรเมื่อราว 560 ล้านปีก่อน และเก่ากว่าจุดแยกปลากระดูกอ่อน/ปลากระดูกแข็งเมื่อราว 450 ล้านปีก่อน เพราะปลาฉลามข้างมียืนทั้งสองอยู่แล้ว นี่ไม่ใช่เหตุการณ์เดียวกับที่ Vol. I กำหนดเอาไว้ ที่นั่นตระกูลยีนหกตัวของตัวรับถูกสับ ย้อนไปถึงการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุดสองรอบในช่วง 600 ถึง 450 ล้านปีก่อน — โดย Ocampo Daza, Bergqvist และ Larhammar ได้แย้งว่าเป็นสองรอบจากหลักฐานไซ นเทนิสที่เท่า ส่วน Theofanopoulou และคณะอ่านลำดับยีนของแลมเพรย์ว่าเป็นหนึ่ง รอบบวกกับการเพิ่มจำนวนยีนอีกชั้นหนึ่ง ข้อพิพาทนี้ยังไม่ยุติ และยังเป็นกลไกคน ละแบบด้วย การเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุดคัดลอกคลังทั้งหมดในคราวเดียว ส่วนทาง แยกของลิแกนด์ (ligand) คัดลอกยีนเพียงตัวเดียวไว้ข้างตัวมันเอง เปปไทด์แยกทาง กันในระดับท้องถิ่น ส่วนตัวรับที่อ่านสัญญาณจากมันแยกทางกันในระดับทั้งจีโนม

ตัวรับที่ยังหลงเหลืออยู่กลายเป็นมือของประวัติศาสตร์นั้นไว้ Paré, Bortolini และ คณะพบว่า OXTR, AVPR1A และ AVPR1B ต่างคงโครงสร้างสองเอกซอน (exon) แบบบรรพบุรุษไว้ในขณะที่ AVPR2 ตัวเดียวได้เอกซอนที่สามเพิ่มมา และในสัตว์เลี้ยง ลูกด้วยนมที่มีรก OXTR อยู่ภายใต้แรงคัดเลือกแบบชำระล้าง (purifying selection) ที่ ค่อนข้างเข้มงวด ในขณะที่ตัวรับตระกูลวาโซเพรสซินทั้งสามตัวมีอัตราการกลายพันธุ์ ทดแทน (substitution rate) สูงกว่า สิ่งที่ตัวรับเหล่านี้ "อ่าน" ก็ไม่ใช่สายกรดอะมิโน แก้วตัวตรง ๆ เสียทีเดียวด้วย หกในเก้าตัวขดเข้าเป็นวงแหวนที่ยึดด้วยพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bond) โดยมีหางอีกสามตัวห้อยออกมา และโครงสร้างผลึกของตัวรับออกซิ โทซินในมนุษย์ที่ Waltenspühl, Schöppe, Ehrenmann, Kummer และ Plückthun ตีพิมพ์ในปี 2020 ยืนยันว่ารูปทรงวงแหวนนี้เองคือสิ่งที่การจดจำอ่านค่า สำเนาหนึ่ง ถูกตรึงไว้ไม่ให้ขยับ ส่วนอีกสามสำเนาถูกปล่อยให้ล่องลอยไป

งานประจำวันของวาโซเพรสซินเองนั้นไม่หุหุอะไร และน่าจะเก่าแก่กว่าหน้าที่ทาง สังคมใด ๆ มันจับกับ AVPR2 บนเซลล์ท่อรวบรวมน้ำของไต ดันช่องน้ำอควาพอริน-2 เข้า ไปในเยื่อหุ้มเซลล์ เพื่อดึงน้ำกลับออกจากปัสสาวะ หากปลายทางใดปลายทางหนึ่ง เสียหาย ผลที่ตามมาคือโรคเบาจืด (diabetes insipidus) — ปัสสาวะอาจเป็นลิตร ๆ กระหายน้ำไม่หยุด ต้องดื่มมาดื่มน้ำกลางดึก การอ่านเชิงวิวัฒนาการก็สอดคล้องกัน

เพราะยีนบรรพบุรุษตัวเดียวในกลุ่มนอกทั้งสองกลุ่มคือยีนซินวาโซเพรสซิน และในจุดที่เปปไทด์ตัวนี้ถูกระบุลักษณะในสัตว์ตัวเทอโรสโตมไม่มีกระดูกสันหลัง คือปลิงทะเล หน้าที่ของมันคือการกินอาหารและการควบคุมออสโมซิส นั่นเป็นการอนุมานที่ใช้งานได้ ไม่ใช่วันที่ที่วัดได้จริง ไม่มีอะไรกำหนดวันที่ว่าหน้าที่ทางสังคมแยกจากหน้าที่เมแทบอลิซึมเมื่อใด มีเพียงวันที่ที่ยีนแยกทางกันเท่านั้น

Vol. 1 ได้เดินสำรวจสัตว์ตระกูลนี้ที่เหลือนไปแล้ว — ไอโซโทซิน (isotocin) เมโซโทซิน (mesotocin) วาโซโทซิน (vasotocin) เนมาโทซิน (nematocin) แอนเนโทซิน (annetocin) โคโนเพรสซิน (conopressin) — ตั้งแต่แอ่งน้ำฝนในปานามาไปจนถึงโพรงไส้เดือน บทนี้จึงไม่เดินซ้ำอีก สิ่งที่ยังเหลือให้พูดถึงคือผังสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม คือสายสัมพันธ์คู่ และโมเลกุลยอดนิยมที่ถูกสร้างขึ้นบนฐานของมัน

ทางแยกกับตำนาน

หนูนาทุ่งหญ้าแพรรี (prairie vole) คือตัวที่ทำให้ออกซิโทซินโด่งดัง ในปี 1993 Winslow, Hastings, Carter, Harbaugh และ Insel รายงานใน Nature ว่าวาโซเพรสซินในระบบประสาทส่วนกลางจำเป็นต่อการผูกคูในสัตว์ฟันแทะแบบผัวเดียวเมียเดียวชนิดนี้ และตลอดสามสิบกว่าปีต่อมา วรรณกรรมวิชาการเรื่องนี้ก็กลายเป็นกรณีศึกษาในตำรา สารปิดกั้นทำลายสายสัมพันธ์ สารกระตุ้นเหนี่ยวนำให้เกิดสายสัมพันธ์ แผนที่ตัวรับแยกหนูนาแพรรีที่ผัวเดียวเมียเดียวออกจากญาติที่สามส่อนได้ชัดเจน ความจำเป็น (necessity) และความเพียงพอ (sufficiency) มาบรรจบกันจากเภสัชวิทยาหลายทิศทาง แล้วเครื่องมือก็เปลี่ยนไป ห้องปฏิบัติการของ Devanand Manoli และ Nirao Shah ตัดยีนตัวรับทั้งด้วย CRISPR แล้วตีพิมพ์ใน Neuron เมื่อปี 2023 ภายใต้ข้อบทความที่ไม่ยอมผ่อนปรนแม้แต่น้อย — ตัวรับออกซิโทซินไม่จำเป็นต่อการผูกพันทางสังคมในหนูนาแพรรี สัตว์เหล่านี้ยังคงผูกพันกันได้อยู่ดี ไม่ว่าทีมวิจัยจะทดสอบด้วยวิธีใดที่คิดขึ้นมาได้ และแม่หนูที่ไม่มีตัวรับเลยก็ยังคลอดและเลี้ยงลูกจนหย่านมได้สำเร็จ

การตีความยังเปิดอยู่สองทาง คือการส่งสัญญาณของวาโซเพรสซินผ่าน V1aR อาจขัดเขยได้เมื่อตัวรับหายไปตั้งแต่ปฏิสนธิ ซึ่งเป็นสิ่งที่สารปิดกั้นที่หยดลงบนสมองตัวเต็มวัยไม่มีทางทดสอบได้ หรือไม่ก็ข้ออ้างเรื่องความจำเป็นนั้นผิดมาตั้งแต่ต้น งาน

ติดตามผลปี 2024 จากกลุ่มวิจัยเดียวกัน ซึ่งรายงานว่าตัวรับตัวนี้ยังกำหนดรูปแบบความสับสนและจังหวะเวลาของพัฒนาการด้วย ยังเป็นเพียงพรีปรินต์ (preprint) ที่รอการตรวจสอบโดยผู้ทรงคุณวุฒิ งานวิจัยทั้งสองชุดต่างทำอย่างรอบคอบ และผลลัพธ์ก็ขัดแย้งกัน นี่คือน้ำตาของ commit ที่กำลังถูกพลิกคำตัดสิน ในขณะที่การพลิกคำตัดสินนั้นยังดำเนินอยู่

วรรณกรรมวิชาการฝั่งมนุษย์อ่อนแอกว่ามาก และเป็นต้นตอของฉายาที่หนังสือเล่มนี้จะไม่ใช้ Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher และ Fehr รายงานใน Nature เมื่อปี 2005 ว่าสเปร์ย์พ่นจมูกที่มีออกซิโทซินทำให้คนแปลกหน้าโอนเงินให้กันมากขึ้นในเกมความไว้วางใจเชิงเศรษฐศาสตร์ (economic trust game) — นี่คือการฐานเชิงประจักษ์เพียงจุดเดียวของฉายา "ฮอร์โมนแห่งความรัก" และ "สารเคมีแห่งการกอด" ในปี 2015 Nave, Camerer และ McCullough ทบทวนความพยายามทำซ้ำหกครั้ง ซึ่งให้ผลตั้งแต่เพิ่มขึ้น ไม่มีผลใด ๆ ไปจนถึงลดลงในความไว้วางใจ และชี้ให้เห็นความแปรปรวนที่รุนแรงในผลการทดสอบเอง การทำซ้ำแบบจดทะเบียนล่วงหน้า (registered replication) ใน Nature Human Behaviour เมื่อปี 2020 ก็ไม่พบผลที่เชื่อถือได้อีกเช่นกัน ในการทดสอบทางคลินิกที่มีกำลังทางสถิติสูงที่สุดเท่าที่เคยทำมา — Sikich และคณะใน New England Journal of Medicine ปี 2021 เด็กและวัยรุ่นออทิสติก 277 คน ระยะเวลาสี่สัปดาห์ — ออกซิโทซินพ่นจมูกให้ผลเป็นศูนย์ในจุดวัดผลหลักของมัน ออกซิโทซินยังเพิ่มการเข้าข้างพวกพ้อง ความอิจฉา และอคติต่อคนนอกกลุ่มในบางแบบการทดลองด้วย ซึ่งไม่ใช่พฤติกรรมของโมเลกุลแห่งความรักเลย เส้นทางพ่นจมูกก็ไม่ได้สะอาดไปกว่ากัน มีเพียงราว 0.001 ถึง 0.005 เปอร์เซ็นต์ของขนาดยาเท่านั้นที่ไปถึงน้ำไขสันหลัง

บันทึกด้านล่างนี้เอียงกระเท่เร่ และความเอียงนั้นเองคือข้อค้นพบ ประวัติของยีนมันคงที่สุด — จีโนมกลุ่มนอกสองกลุ่ม ข้อโต้แย้งจากไชนเทนี ทางแยกที่ถูกขนาบด้วยจุดแยกที่กำหนดอายุแล้วสองจุด — ในขณะที่สรีรวิทยาของการคลอดและการหลั่งน้ำนม ซึ่งมันคงเกือบเท่ากัน กลับไม่มีวันที่เชิงเวลาสักเลยแม้แต่หน่วย แฉข้อมูลด้านพฤติกรรมคือจุดที่หลักฐานเริ่มบางลง และแถวของมนุษย์ก็บางที่สุดในบรรดาทั้งหมด นั่นคือโมเลกุลที่อดีตอันลึกลับของมันได้รับการพิสูจน์มันคงยิ่งกว่าชื่อเสียงในปัจจุบันของมันเสียอีก เปปไทด์ที่ผูกสัตว์ตัวหนึ่งไว้กับอีกตัวหนึ่งไม่ใช่สายสั้น ๆ เพียงกลุ่ม

เดียวที่สัตว์มีกระดูกสันหลังสืบทอดมา — ตระกูลถัดไปปล่อยให้สัตว์ตัวหนึ่งเพิกเฉย
ต่อความเสียหายของร่างกายตัวเอง

Commit Ledger

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ |

|---|---|---|---|

| โนนาเปปไทด์บรรพบุรุษ — ยีนชนิดวาโซโทซินตัวเดียว | 600–450 Mya; ขนานด้วย
จุดแยกที่กำหนดอายุอย่างเป็นอิสระสองจุด ไม่ได้กำหนดด้วยนาฬิกาโมเลกุล [หมด
อ้างอิงจาก Vol. I] | B | การยุติข้อพิพาทว่าเป็นการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุดหนึ่งรอบ
หรือสองรอบ |

| ทางแยกไกลแคนด์ OXT/AVP — การเพิ่มจำนวนแบบเรียงต่อกันในท้องถิ่น (tandem
duplication) | ~560–450 Mya; ขนานด้วยหลักไฟโลจีนติกส์ (จุดแยกไร้ชากรไรโร/
มิชากรไรโรเป็นพื้นล่าง ปลาฉลามข้างเป็นเพดานบน) ไม่มีการประเมินด้วยนาฬิกา
โมเลกุลตีพิมพ์ | B | ตำแหน่งยีนโนนาเปปไทด์จากสายพันธุ์มิชากรไรโรที่อยู่ลึกกว่า
ปลาฉลามข้าง |

| ตระกูลตัวรับ — OXTR บวกกับ AVPR อีกสามตัว | 600–450 Mya; อนุมานการเพิ่ม
จำนวนจีโนมทั้งชุดสองรอบจากไซนเทสิสเท่า [หมดอ้างอิงจาก Vol. I] | B | ตัวกลไกยัง
เป็นข้อถกเถียง | การหาลำดับยีนไซโคลสโตม (cyclostome) ใหม่เพื่อยุติจำนวนรอบ
การเพิ่มจำนวน |

| สมดุลน้ำ / การควบคุมออสโมซิส | ไม่มีวันที่อิสระ; อนุมานจากองค์ประกอบยีน
บรรพบุรุษในแลมเพรย์และแอมฟิออกซัส | D | การทดสอบเชิงหน้าที่ของยีนวาโซโทซิน
ในแลมเพรย์เอง ซึ่งยังไม่เคยมีใครทำ |

| การบีบตัวขณะคลอด (รีเฟล็กซ์เฟอร์กูสัน) | กลไกยืนยันแล้วตั้งแต่ปี 1906; ไม่มีวันที่
เชิงเวลาเล็ก | B | สำหรับกลไก | วรณป้อนกลับเดียวกันนี้ทำงานในสัตว์มีกระดูก
หน้าท้องและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมวางไข่หรือไม่ |

| การหลั่งน้ำนม (let-down) | กลไกจากสรีรวิทยาสัตว์ที่สืบ; ไม่มีวันที่เชิงเวลาเล็ก
| B สำหรับกลไก | ข้อมูลฮอร์โมนการให้นมเชิงเปรียบเทียบนอกกลุ่มสัตว์เลี้ยงลูกด้วย
นมที่มีรก |

| การผูกคอต (หนูนา) | เกสซ์วิทยาปี 1993–2005 ยืนยันทั้งความจำเป็นและความ
เพียงพอ; การตัดยีนทั้งในปี 2023 กลับขัดแย้งกันในสัตว์สายพันธุ์เดียวกัน | C — สอง
วิธีที่รัดกุมทั้งคู่ให้ผลขัดแย้งกัน | การตัดยีนวิถี V1aR ทั้งบนพื้นหลังที่ไม่มีตัวรับออกซิ
โทซินอยู่แล้ว |

| ความไว้วางใจ / การรู้คิดทางสังคมในมนุษย์ | ผลการทดลองก่อตั้งปี 2005; ทบทวน
วิจารณ์ปี 2015; ทำซ้ำแบบจดทะเบียนล่วงหน้าปี 2020; ไม่พบผลที่มั่นคง | D | การ
ทดลองขนาดใหญ่แบบจดทะเบียนล่วงหน้าที่ยืนยันได้ว่ายาไปถึงระบบประสาท
ส่วนกลางจริง |

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: พบยีนโนนาเปปไทด์ตระกูลออกซิโทซินแท้จริงในจีโนมของ
แลมเพย์หรือแฮคพิซ ซึ่งจะดันทางแยกของลิแกนด์ให้ลึกกว่าจุดแยกไรซากรไร/มี
ซากกรไร และล้มข้อโต้แย้งที่ว่าโมเลกุลบรรพบุรุษมีลักษณะแบบวาโซเพรสซิน

Sources

- **1906** · Dale, "On some physiological actions of ergot" — [The Journal of Physiology](#)
- **1955** · Nobel Prize in Chemistry, "Vincent du Vigneaud — Facts" — [The Nobel Foundation](#)
- **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](#)
- **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](#)
- **2021** · Theofanopoulou, Gedman, Cahill, Boeckx, Jarvis, "Universal nomenclature for oxytocin–vasotocin ligand and receptor families" — [Nature](#)
- **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](#)
- **2020** · Waltenspühl, Schöppe, Ehrenmann, Kummer, Plückthun, "Crystal structure of the human oxytocin receptor" — [Science Advances](#)

- **1993** · Winslow, Hastings, Carter, Harbaugh, Insel, "A role for central vasopressin in pair bonding in monogamous prairie voles" — [Nature](#)
- **2023** · Berendzen et al., "Oxytocin receptor is not required for social attachment in prairie voles" — [Neuron](#)
- **2024** · "Oxytocin receptor controls promiscuity and development in prairie voles" — [bioRxiv preprint, not peer-reviewed](#)
- **2005** · Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher, Fehr, "Oxytocin increases trust in humans" — [Nature](#)
- **2015** · Nave, Camerer, McCullough, "Does Oxytocin Increase Trust in Humans? A Critical Review of Research" — [Perspectives on Psychological Science](#)
- **2020** · "A registered replication study on oxytocin and trust" — [Nature Human Behaviour](#)
- **2021** · Sikich et al., "Intranasal Oxytocin in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder" — [New England Journal of Medicine](#)
- **2024** · MedlinePlus Genetics, "AVPR2 gene" — [National Library of Medicine](#)

09. เปปไทด์โอปิออยด์: บัญชีแห่งความเจ็บปวด

ในห้องปฏิบัติการของ Hans Kosterlitz ที่มหาวิทยาลัยเบอร์ตัน John Hughes กำลังไล่ตะลุยสมองหาคำตอบ ความเร็วคือปัญหาทั้งหมด สิ่งที่เขาไล่ล่าคือเปปไทด์ — สายสั้น ๆ ของกรดอะมิโน — และสมองที่ปล่อยทิ้งไว้จะย่อยเปปไทด์ของตัวเองด้วย เอนไซม์ของตัวเองเร็วกว่าที่นักเคมีจะดึงมันออกมาได้ทัน เนื้อเยื่อจึงต้องมาถึงสด ๆ แล้วเข้าเครื่องบดทันที เราสมองเข้าเครื่อง บดให้เป็นเนื้อเดียวกัน สกัด แยกส่วน ทดสอบ ทำซ้ำ ชุตแล้วชุตเล่า ไล่ตามฤทธิ์ที่ทำตัวเหมือนมอร์ฟิน และกลูทาลอกโซน (naloxone) ยาที่ไม่ทำอะไรเลยนอกจากไปนั่งขวางอยู่ในตัวรับโอปิเอต ปิดสวิทช์ลง ในปี 1975 Hughes และ Kosterlitz ร่วมกับ Smith, Fothergill, Morgan และ Morris ตีพิมพ์คำตอบใน Nature เปปไทด์สองตัว แต่ละตัวมีกรดอะมิโนห้าตัว อ่านลำดับด้วยเทคนิคแดนซิล-เอ็ดแมน (dansyl-Edman) และยืนยันด้วยแมสสเปกโตรเมทรี (mass spectrometry) คือไทโรซีน-ไกลซีน-ไกลซีน-ฟีนิลอะลานีน-เมไทโอนีน และสายเดียวกันแต่ลงท้ายด้วยลิวซีนแทน พวกเขาเรียกมันว่าเอนเคفالิน สมองสร้างมอร์ฟินของตัวเองมาตลอดโดยที่ไม่มีใครรู้

ประโยชน์ข้างต้นอ่านย้อนลำดับกับที่วิทยาศาสตร์ดำเนินไปจริง ๆ สองปีก่อนหน้านั้น Pert และ Snyder พบแม่งูญแจก่อนที่ใครจะมีลูกกุญแจเสียอีก คือตำแหน่งจับโอปิเอตแบบจำเพาะเชิงสเตอริโอและอิมมัลไคในเนื้อเยื่อสมองหนู ตัดฉลากด้วยนาลอกโซนกัมมันตรังสี มีค่าคงที่การแตกตัว (dissociation constant) 20 นาโนโมลาร์ และความหนาแน่นตัวรับราว 30 พิโคโมลต่อกรัมเนื้อเยื่อ บทความใน Science ปี 1973 ของทั้งคู่พิสูจน์ว่าระบบประสาทของสัตว์มีกระดูกสันหลังมีตำแหน่งที่สร้างขึ้นมาเพื่อจับกับโอปิเอตโดยเฉพาะ แต่มันบอกไม่ได้ว่าทำไม ตัวรับที่จับกับอัลคาลอยด์จากฝิ่นได้นั้น จะเป็นเรื่องบังเอิญที่พิเศษสุดขีด หรือไม่ก็เป็นหลักฐานว่าสัตว์ตัวนั้นสร้างบางอย่างที่คล้ายกับอัลคาลอยด์นั้นอยู่แล้วเองก่อนหน้า Hughes และ Kosterlitz คือผู้ยุติคำถามนี้ ตัวรับมาก่อน ส่วนฝิ่นเป็นเพียงผู้เลียนแบบ

ตระกูลนี้เติบโตขึ้นเรื่อย ๆ ในปี 1979 กลุ่มวิจัยของ Avram Goldstein ซึ่งทำงานจากต่อมใต้สมองหมู แยกโอปิออยด์ภายในร่างกายตัวที่สามได้สำเร็จ คือไดโนอร์ฟิน-(1-13) ซึ่งมีฤทธิ์แรงกว่าลิวซีน-เอนเคفالินราวเจ็ดร้อยเท่าในการทดสอบลำไส้เล็กหนูตะเภา

(guinea pig ileum assay) และถูกนาลอกโซนย้อนฤทธิ์ได้เต็มที่ สิบหกปีต่อมาตัวที่สี่ก็มาถึง ถูกค้นพบสองครั้งในปีเดียวกันโดยสองทีมที่ทำงานแยกกันโดยอิสระ คือกลุ่มของ Meunier ใน Nature และกลุ่มของ Reinscheid ใน Science ทั้งคู่รายงานลิแกนด์ตามธรรมชาติของตัวรับตัวหนึ่งที่มีลักษณะคล้ายตัวรับโอปิออยด์ แต่ปฏิเสธไม่ยอมจับกับโอปิออยด์ชนิดใดที่รู้จักกันมาก่อนเลย มันถูกเรียกว่าโนซิเซปติน (nociceptin) เปปไทด์สามตัวในหกปี ตัวที่สี่ตามมาอีกสองทศวรรษให้หลัง และ — ผลปรากฏว่า — มียืนแยกกันสี่ตัวอยู่เบื้องหลังทั้งหมด ไม่ใช่ยืนตัวเดียวที่ถูกอ่านสี่แบบ

ลำดับกรดอะมิโนเผยความสัมพันธ์นี้ออกมาทันที Met-enkephalin และ Leu-enkephalin มาจากยีน PENK ไดโนอร์ฟินทั้งหลายมาจาก PDYN ส่วน β -endorphin มาจาก POMC ยีนที่มีชื่อเสียงอยู่แล้วในฐานะฮอร์โมนความเครียดจากต่อมใต้สมอง ก่อนที่จะมีใครรู้ว่ามันเป็นโอปิออยด์ด้วย พลิตภัณฑ์ทั้งสามตัวเริ่มต้นด้วยกรดอะมิโนสี่ตัวแรกที่เหมือนกันเป๊ะ คือ Tyr-Gly-Gly-Phe ก่อนจะแยกทางกัน ไดโนอร์ฟิน A ไม่ได้แค่คล้ายกับ Leu-enkephalin เท่านั้น — กรดอะมิโนห้าตัวแรกของมันเป็น Leu-enkephalin ทั้งเส้นเลย เพียงแต่สายโซ่ถูกปล่อยให้ยาวต่อไปอีก β -endorphin ก็เริ่มต้นด้วย Met-enkephalin ในแบบเดียวกันเป๊ะ นี่ไม่ใช่การออกแบบสามแบบที่มาบรรจบกันที่คำตอบเดียว แต่เป็นประโยชน์บรรพบุรุษหนึ่งประโยชน์ที่ถูกคัดลอก แล้วเขียนจบให้ต่างกันสามครั้ง

มันยังอธิบายเรื่องฝันได้ด้วย ช่องจับของตัวรับจดจำการจัดเรียงทางกายภาพแบบจำเพาะอย่างหนึ่ง — ไนโตรเจนที่มีประจุบวกซึ่งอยู่ห่างและทำมุมคงที่จากวงแหวนอะโรมาติก — และเปปไทด์ทุกตัวในกลุ่มนี้แสดงการจัดเรียงแบบนั้นเป๊ะที่กรดอะมิโนตัวแรกของมัน คือไทโรซีน ระบบวงแหวนเชื่อมต่อกันของมอร์ฟินบังเอิญจำลองรูปทรงเรขาคณิตเดียวกันนี้ได้ใกล้เคียงพอจะถูกอ่านว่าเป็นกุญแจดอกเดียวกัน พืชไม่ได้วิวัฒนาการขึ้นมาเพื่อพูดคุยกับสัตว์มีกระดูกสันหลัง แต่ตัวรับของสัตว์มีกระดูกสันหลังวิวัฒนาการขึ้นมาเพื่อรับข้อความหนึ่ง ซึ่งโมเลกุลของพืชเลียนแบบได้โดยบังเอิญ โนซิเซปตินคือข้อยกเว้นที่ยืนยันกฎนี้ สายของมันเริ่มต้นด้วย Phe-Gly-Gly-Phe — เป็นฟีนิลอะลานีนตรงตำแหน่งที่ตัวอื่นเป็นไทโรซีน ขาดหมู่ไฮดรอกซิลไปเพียงหมู่เดียวที่ตำแหน่งแรก การแทนที่เพียงจุดเดียวนั้นน่าจะเป็นเหตุผลว่าทำไมโนซิเซปตินจึงไม่กระตุ้นตัวรับคลาสสิกทั้งหลาย และทำไมนาลอกโซน ซึ่งเป็นโมเลกุลที่สร้างขึ้นเพื่อแย่งจับกับลิแกนด์ที่ยึดด้วยไทโรซีน จึงจะต้องตัวรับตัวที่สี่นี้ไม่ได้เลย

ตระกูลเดียว ประโยคเปิดร่วมกันประโยคเดียว และสมาชิกหนึ่งตัวที่สูญเสียตัวอักษรตัวเดียวกับที่ตัวอื่นยังรักษาไว้

ใต้เคมีทั้งหมดนี้มีประวัติศาสตร์จีโนมที่สะอาดอย่างผิดปกติซ่อนอยู่ มียีนสารตั้งต้นเปปไทด์สี่ตัว — POMC, PENK, PDYN, PNOC — และตัวรับสี่ตัว คือ mu, delta, kappa และตัวรับโนซิเซปติน หรือ MOR, DOR, KOR และ NOP สี่กับสี่ไม่ใช่เรื่องบังเอิญ กลุ่มวิจัยของ Dan Larhammar ที่อุปซอลาแสดงให้เห็นในปี 2008 ว่ายีนตัวรับทั้งสี่ตัวอยู่ในบริเวณโครโมโซมที่พกตระกูลอื่นอีกอย่างน้อยสิบสี่ตระกูล ทุกตระกูลล้วนแสดงรูปแบบการเพิ่มจำนวนสี่เท่าเหมือนกัน — ไชนเทนี (synteny) คือแนวโน้มที่ยีนจะรักษาเพื่อนบ้านเดิมไว้ข้ามเวลาหลายร้อยล้านปี ทำหน้าที่ที่ความคล้ายคลึงของลำดับยีนเพียงอย่างเดียวทำไม่ได้ ลายเซ็นนั้นคือรอยนิ้วมือของการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุดสองรอบที่รากของสัตว์มีกระดูกสันหลัง เหตุการณ์ 2R เดียวกันกับที่พบว่าด้วยเปปไทด์แห่งความผูกพันใน Vol. I ใช้กำหนดอายุตระกูลออกซิโทซิน ผังเปปไทด์ยุ่งเหยิงกว่านั้น และกลุ่มวิจัยกลุ่มเดียวกันนี้ก็ยอมรับตรง ๆ การวิเคราะห์ของพวกเขาในปี 2010 วางสามในสี่สายตระกูลสารตั้งต้นไว้บนการเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุด ส่วนการแยกตัวของ POMC/PNOC วางไว้บนการเพิ่มจำนวนเฉพาะจุดขนาดเล็กกว่าอยู่ในช่วงเวลาใกล้เคียงกันแต่ผ่านกลไกคนละแบบ

POMC คือยีนที่ประหลาดที่สุดในกลุ่มนี้ มันถูกถอดรหัสเพียงครั้งเดียว แล้วถูกตัดแยกต่างกันไปในเนื้อเยื่อต่างชนิด จนสารสื่อตัวเดียวให้ผลผลิตได้ทั้งฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโคโทรปิก (adrenocorticotrophic hormone) ซึ่งขับเคลื่อนแกนความเครียด ฮอร์โมนกระตุ้นเมลาโนไซต์ (melanocyte-stimulating hormone) ซึ่งกำหนดสีผิวและสีขน และ β -endorphin ซึ่งบรรเทาความเจ็บปวด Does และ Baron สืบย้อนโครงสร้างนี้ไปถึงยีนเข้ารหัสโอปิออยด์บรรพบุรุษตัวหนึ่ง ที่ได้รับตลับยีนเมลาโนคอร์ติน (melanocortin cassette) เพิ่มเข้ามาช่วงการเพิ่มจำนวนครั้งเดียวในคอร์เดตยุคก่อนหน้า ก่อนที่รอบที่สองจะเติมส่วนต่อขยายเข้ามาอีกชั้นหนึ่ง ความเครียด การสร้างเม็ดสี และการระงับปวด ไม่ใช่ยีนสามตัวที่บังเอิญมาอยู่ใกล้กัน แต่เป็นวิสามวลีในประโยคเดียวที่อ่านต่อเนื่องกันไป แยกจากกันด้วยว่าเอนไซม์ตัวไหนเป็นคนตัด นี่น่าจะเป็นเหตุผลว่าทำไม POMC จึงแทบไม่เปลี่ยนแปลงเลยในทุกสายพันธุ์สัตว์มีกระดูกสันหลังที่ตรวจสอบ การสูญเสียมันไม่ได้เสียแค่หน้าที่เดียว แต่เสียสามหน้าที่พร้อมกัน

ระบบที่มาถึงแบบครบชุด

ย้อนกลับไปได้ไกลแค่ไหนกันแน่? คำตอบที่ชัดเจนที่สุดเพิ่งมาถึงเมื่อไม่นานนี้เอง ในงานวิจัยที่เผยแพร่ออนไลน์ในปี 2020 และตีพิมพ์ในเล่มของวารสารปี 2022 Huang และคณะหาลำดับตัวรับมิว-โอปิออยด์ (mu-opioid receptor) ที่ทำงานได้จริง พร้อมยืนยันสารตั้งต้นคล้ายเอนเคฟาลินอีกสองตัว ตรงจากปลาแฮคพิชแปซิฟิก *Eptatretus stoutii* — ปลาไร้ขากระดูก หนึ่งในสองสายพันธุ์ไซโคลสโตม (cyclostome) ที่ยังหลงเหลืออยู่ — และพบว่าแลมเพรย์ อีกสายพันธุ์หนึ่ง ก็มีลำดับตัวรับที่เกี่ยวข้องกันอย่างชัดเจนเช่นกัน สิ่งนี้วางระบบโอปิออยด์ที่ทำงานได้จริงไว้ที่รากของ Vertebrata เอง ในช่วงราว 550 ล้านปีก่อน ไม่ใช่การประเมินด้วยนาฬิกาโมเลกุล แต่เป็นการกำหนดขอบเขตด้วยวิธีอื่น คือวางอยู่ใต้จุดแยกระหว่างสัตว์มีกระดูกสันหลังไร้ขากระดูกกับมีขากระดูกที่ Vol. I วางไว้ที่ราว 560 ล้านปีก่อน และคำยืนยันไว้ด้วยกันด้วยไซโทเนติและวิวัฒนาการเชิงพันธุกรรมจากอีกทิศทางหนึ่ง ผู้เขียนงานวิจัยบรรยายว่านี่เก่าแก่กว่าบันทึกใด ๆ ที่เคยได้รับการยืนยันมาก่อนหน้านี้ สิ่งที่น่าทึ่งไม่ใช่วันที่ แต่เป็นรูปทรงระบบนี้ไม่ได้ปรากฏขึ้นเป็นยีนตัวเดียวที่ค่อยแตกความหลากหลายภายหลัง แต่ปรากฏขึ้นมาเป็นสี่ตัวอยู่แล้ว แยกความชำนาญเฉพาะทางแล้ว เป็นโครงสร้างสี่ต่อสี่แบบที่มนุษย์มีอยู่แล้วตั้งแต่ต้น — การระบุปวดถูกส่งมอมมาเป็นแพ็คเกจครบชุดในคราวเดียว ใน commit เดียว

คำถามว่ามีอะไรที่เป็นโอปิออยด์อยู่ก่อนรากนั้นหรือไม่ คือคำถามเปิดอย่างแท้จริงของบทนี้ และเป็นจุดที่เกรดของหลักฐานทำหน้าที่ของมันอย่างคุ้มค่าที่สุด ตั้งแต่ปี 1989 เป็นต้นมา George Stefano ร่วมกับ Cadet และ Scharrer และผู้ร่วมงานรุ่นหลังอีกหลายคน ดำเนินโครงการวิจัยที่ผ่านการตรวจสอบโดยผู้ทรงคุณวุฒิมายาวนาน รายงานเปปไทด์โอปิออยด์และฤทธิ์คล้ายมอร์ฟินในเนื้อเยื่อสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง — หอยแมลงภู่ ปลิง และเซลล์ภูมิคุ้มกัน — โดยใช้ปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน โครมาโทกราฟี และเภสัชวิทยา Laurent และคณะรายงานผลที่เกี่ยวข้องจากปมประสาทของปลิงในปี 2000 เช่นกัน ตรงข้ามกับสิ่งนั้นคือผลลัพธ์ที่ใหม่กว่ามากขึ้นหนึ่ง คืองานวิจัยแฮคพิชปี 2020 ขึ้นเดียวกันได้ค้นหาทั่วทั้งจีโนมของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังหลายชนิด และไม่พบลำดับตัวรับโอปิออยด์หรือสิ่งที่คล้ายสารตั้งต้นโอปิออยด์เลยแม้แต่ที่เดียว ทั้งที่ตั้งใจค้นหาโดยเฉพาะ สิ่งนี้ไม่ได้พิสูจน์ว่าข้อมูลก่อนหน้านั้นเป็นสิ่งประดิษฐ์ (artefact) ในตัวของมันเอง — แอนติบอดีที่จับได้จริงและเนื้อเยื่อที่ตอบสนองจริงคือ

การสังเกตที่เป็นจริง มันแปลว่าสิ่งที่การทดสอบเหล่านั้นตรวจพบ น่าจะไม่ใช่ผลผลิตของยีนโอปิออยด์ที่เป็นออร์โธล็อกกับสัตว์มีกระดูกสันหลัง และการตีความทางเลือกนี้ ก็ไม่ใช่เรื่องสมมุติลอย ๆ มอร์ฟีนเองเคยถูกตรวจพบในหญ้าแห้ง ผักกาดหอม นม มนุษย์และนมวัว รวมถึงอาหารสัตว์พื้นทะเลเชิงพาณิชย์ นี่คือเหตุผลที่มาตรฐานสมัยใหม่สำหรับการอ้างว่าสัตว์ชนิดหนึ่งสร้างโอปิเอตของตัวเองได้ คือการติดตามสารตั้งต้นด้วยไอโซโทป (isotope-labelled precursor tracing) — ฝ้าดูเซลล์สร้างโมเลกุลขึ้นมาเอง — ไม่ใช่แค่พบว่าโมเลกุลนั้นมีอยู่ ให้เกรด C ไม่ใช่ D นี่คือข้อพิพาทที่มีชื่อเรียกและมีข้อมูลอยู่ทั้งสองฝ่าย ไม่ใช่สมมุติฐานเปล่า ๆ และมันจะถูกตัดสินด้วยจีโนมเท่านั้น ไม่มีทางอื่น

ปลายทางฝั่งมนุษย์ของระบบนี้ไม่เป็นระเบียบเท่ากับฝั่งพันธุกรรมของมัน ทีมของ Henning Boecker ใช้เทคนิค PET สแกนสมองนักกีฬาสิบคนทั้งก่อนและหลังวิ่งสองชั่วโมง โดยใช้สารติดตามที่แย่งพื้นที่ตัวรับกับโอปิออยด์ของร่างกายเอง การจับตัวลดลงทั่วคอร์เทกซ์ส่วนหน้าและออร์บิโทฟรอนทัล ซิงกูเลตด้านหน้า อินซูลา และบริเวณขมับ-ข้างขม่อม และขนาดของการลดลงนั้นสอดคล้องกับระดับความรู้สึกเคลิบเคลิ้มที่นักวิ่งแต่ละคนรายงาน นั่นคือภาพถ่ายโดยตรงภาพแรกของ "runner's high" ในสมองที่มีชีวิต และมันสำคัญเพราะตัวแทนวัดผลแบบเดิมของวงการนี้ — การวัด β -endorphin ในเลือด — ไม่สามารถแสดงอะไรเกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลางได้เลย เพราะเปปไทด์ผ่านด่านกันเลือด-สมองได้ไม่มีประสิทธิภาพนัก จากนั้นในปี 2015 Fuss และคณะพบว่าในหนู การปิดกั้นตัวรับโอปิออยด์แทบไม่กระทบผลลดความวิตกกังวลและความเจ็บปวดจากการวิ่งเลย ในขณะที่การปิดกั้นตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptor) ทำให้ผลเหล่านั้นหายไปหมด ผลทั้งสองชิ้นนี้ไม่ได้ขัดแย้งกันโดยตรง — คนละสายพันธุ์ และคนละครั้งของปรากฏการณ์ — แต่เรื่องเล่าโมเลกุลเดียวที่ได้รับความนิยมนั้นอยู่รอดไม่ได้เมื่อต้องเจอกับผลทั้งสองพร้อมกัน runner's high อย่างมากก็เป็นเพียงส่วนหนึ่งที่มาจากโอปิออยด์เท่านั้น

จุดเดียวที่บทบาทของตัวรับในมนุษย์ชัดเจนไม่มีข้อกังขาเลยนั่น กลับยิ่งแปลกไปกว่าเดิมอีก ในปี 1978 Jon Levine, Newton Gordon และ Howard Fields ฉีดน้ำเกลือให้ผู้ป่วยที่เพิ่งถอนฝิ่นกรามซี่ที่สาม โดยบอกว่าอาจช่วยบรรเทาปวดได้ ผู้ที่รายงานว่ามันได้ผลจะถูกฉีดยาหลอกโซนให้โดยไม่บอกล่วงหน้า แล้วความเจ็บปวดของพวกเขา ก็กลับมา รายงานในวารสาร The Lancet นี่ยังคงเป็นการสาธิตที่ชัดเจนที่สุดว่าคนคน

หนึ่งสามารถผลิตการระงับปวดขึ้นมาได้จากความคาดหวังเพียงอย่างเดียว โดยส่งผ่านตัวรับตัวเดียวกับที่มอร์ฟินเข้าจับ นั่นสอดคล้องกับสิ่งที่ระบบโอปิออยด์ภายในร่างกายดูเหมือนจะมีไว้เพื่อ ดังที่ชุดบทปริทัศน์ระยะยาวของ Richard Bodnar วางกรอบไว้ การระงับปวดไม่ใช่ส่วนลดถาวรที่คอยหักออกจากความเจ็บปวด — ความเจ็บปวดมีประโยชน์ และสัตว์ที่รู้สึกเจ็บปวดไม่ได้ก็คงอยู่รอดไม่ได้ — แต่เป็นการยกเว้นแบบมีเงื่อนไข ถูกกระตุ้นด้วยความเครียด ที่ปล่อยให้สัตว์ตัวหนึ่งสู้จนจบหรือหนีให้รอดไปก่อน แล้วค่อยมาจ่ายบัญชีทีหลัง

ช่องจับเดียวกันนี้ยังมีความสำคัญด้านมิติอีกด้าน เฟนทานิล (fentanyl) เป็นโมเลกุลสังเคราะห์ที่เภสัชวิทยาคลินิกจัดให้มีฤทธิ์แรงกว่ามอร์ฟินราวห้าสิบถึงหนึ่งร้อยเท่าที่ตัวรับตัวนั้น เพราะมันเข้าจับได้พอดีอย่างมีประสิทธิภาพเป็นพิเศษนั่นเอง ตัวเลขล่าสุดที่สรุปแล้วของสหรัฐฯ บันทึกผู้เสียชีวิตจากการใช้ยาเกินขนาด 79,384 รายในปี 2024 เทียบกับ 105,007 รายในปีก่อนหน้านี้ — อัตราที่ปรับตามอายุแล้วลดลง 26.2 เปอร์เซ็นต์ การลดลงในปีเดียวที่รุนแรงที่สุดในรอบทศวรรษ — โดยผู้เสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับโอปิออยด์ลดลงจาก 79,358 เหลือ 54,045 ราย และอัตราโอปิออยด์สังเคราะห์ ซึ่งเป็นหมวดของเฟนทานิล ลดลง 35.6 เปอร์เซ็นต์ นี่คือการพลิกกลับที่เกิดขึ้นจริงในวิกฤตที่ยังไม่จบ และเป็นตัวเลขที่ควรตรวจสอบซ้ำกับข้อมูลใหม่กว่านี้ก่อนจะอ่านว่าเป็นแนวโน้ม นาลอกโซนคือเส้นด้ายที่ทอดยาวตลอดทั้งศตวรรษ คือตัวตรวจวัดที่มั่นคงซึ่งที่ติดฉลากตัวรับตัวนี้เป็นครั้งแรกในปี 1973 คือยาที่ดัดการบรรเทาปวดที่ยืมมาจากยาหลอกกลับคืนไปในปี 1978 และ — ภายใต้อื่น ในขนาดที่สูงขึ้น พกติดตัวโดยหน่วยพยาบาลฉุกเฉินและคนทั่วไปในปัจจุบัน — คือสิ่งที่ยังคงแย่งโมเลกุลเฟนทานิลออกจากช่องจับอายุ 550 ล้านปีได้เร็วพอจะให้การหายใจกลับมาเริ่มใหม่อีกครั้ง

สถานะที่ซื้อตรงของหลักฐานทั้งหมดนี้เอียงกระเท่เร่ในแบบที่ผิดปกติ ผังพันธุกรรมมันคงเท่ากับอะไรก็ตามในหนังสือเล่มนี้ — หลักฐานสองชนิดที่เป็นอิสระจากกัน คือ ยานโครโมโซมและต้นไม้วิวัฒนาการของยีน สอดคล้องกันกับตัวรับที่ทำงานได้จริงซึ่งดึงออกมาจากปลาไร้ขากรรไกรที่ยังมีชีวิตอยู่ ทั้งหมดชี้ไปที่ช่วงเวลาเดียวใกล้รากของสัตว์มีกระดูกสันหลัง ตอนที่เปปไทด์สัตว์และตัวรับสัตว์ถือกำเนิดขึ้นมาพร้อมกัน ผังพฤติกรรมนุ่มนวลกว่านั้นมาก การระงับปวดยืนยันแล้วในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม แต่เป็นเพียงการอนุমানในทุกสิ่งที่เก่าแก่กว่านั้น รางวัล (reward) มีพื้นแต่ไม่มีกันบัง และข้อ

อ้างอิงที่จะทำลายกรอบทั้งหมดลง — คือยีนโอปอยด์แท้ในหอยทากหรือหนอนตัวหนึ่ง — มีโครงการวิจัยอยู่เบื้องหลัง แต่ยังไม่มียีนโนมายืนยันเลย นั่นคือรูปทรงของบันทึกด้านล่างนี้ และนี่คือบันทึกลำดับที่แปดและลำดับสุดท้าย ทุกตระกูลในหนังสือเล่มนี้บันทึกต่างพวกวันที่ของตัวเอง เกรดของตัวเอง และวิธีเฉพาะตัวของตัวเองในการผลิตผล สิ่งที่เหลืออยู่คือการวางทั้งแปดตระกูลเรียงเคียงข้างกัน แล้วอ่านว่าบันทึกนั้นบอกอะไรด้วยตัวมันเอง

Commit Ledger

| ฟังก์ชัน | commit แรก | เกรด | สิ่งที่จะขยับวันที่ |

|---|---|---|---|

| ยินสารตั้งต้นโอปอยด์และตัวรับสำเนาเดียวของบรรพบุรุษ ก่อนการเพิ่มจำนวนใดๆ | ไม่แม่นยำ จำเป็นตามตรรกะต้องอยู่ก่อน 2R จึงเก่าแก่กว่า ~550 Mya อาจเชื่อมโยงกับการเพิ่มจำนวนครั้งเดียวในคอร์เดตที่ 600+ Mya; อนุมานจากรูปทรงของต้นไม้พาราล็อก ไม่ได้สังเกตโดยตรง | D | ออร์โทลอกของสารตั้งต้นหรือตัวรับโอปอยด์ที่ยืนยันแล้วในจีโนมของแอมฟิออกซัส เซฟาโลคอร์เดตอื่น หรือทูนิเคต |

| การเพิ่มจำนวนสี่เท่าของสารตั้งต้นเปปไทด์ (POMC, PENK, PDYN, PNOC จากบรรพบุรุษเดียว) | ~550 Mya ก่อนจุดแยกสัตว์มีกระดูกสันหลังไร้ขากรรไกร-มีขากรรไกร; วิวัฒนาการเชิงพันธุกรรมบวกไขนเทนิ ตรวจสอบไขว้ด้วยการมีอยู่ของยีนในไซโคลสโตมที่ยังมีชีวิตอยู่ สามสายมาจาก 2R สายที่สี่มาจากการเพิ่มจำนวนเฉพาะจุดในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน | A | จีโนมก่อนยุคสัตว์มีกระดูกสันหลังที่พกสายตระกูลสารตั้งต้นโอปอยด์ที่แยกความชำนาญแล้วมากกว่าหนึ่งสาย |

| การเพิ่มจำนวนสี่เท่าของตัวรับ (MOR, DOR, KOR, NOP จากบรรพบุรุษเดียว) | ~550 Mya ช่วงเวลาเดียวกัน; ไขนเทนิข้ามตระกูลยีนที่เพิ่มจำนวนร่วมกันกว่า 14 ตระกูล บวกกับวิวัฒนาการเชิงพันธุกรรม บวกกับตัวรับที่ทำงานได้จริงซึ่งหาลำดับได้จากปลาไร้ขากรรไกรที่ยังมีชีวิตอยู่ | A | จีโนมของเซฟาโลคอร์เดตหรือทูนิเคตที่พกพาราล็อกตัวรับโอปอยด์ที่แยกความชำนาญแล้วตั้งแต่สองตัวขึ้นไป |

| การปรับความเจ็บปวด (การระงับปวด) ในฐานบทบาทเชิงพฤติกรรม | สาคิตโดย
ตรงในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมตั้งแต่ปี 1975; ยืนยันระดับโมเลกุลใน MOR ของแ
คพิชแบบ in vitro ในปี 2020 ยังไม่มีการทดสอบพฤติกรรมแบบ in vivo ที่ครอบคลุม
ช่วงห่าง 550 ล้านปี | B | การทดสอบการระงับปวดเชิงพฤติกรรม ไม่ใช้การทดสอบ
การจับตัว ในไซโคลสโตมหรือปลาฐานราก |

| บทบาทด้านรางวัลและการเลือกสถานที่ | ขอบล่าง ≥ 450 Mya จากการทดลองการ
เลือกสถานที่แบบมีเงื่อนไข (conditioned place preference) ในปลากระดูกแข็ง ซึ่ง
เป็นผลจากปลาชิบราฟิชที่พบว่าด้วยข้อตกลงของสัตว์มีกระดูกสันหลังใน Vol. I
รายงานไว้แล้ว; ยืนยันโดยตรงในมนุษย์ปี 2008 | B | การทดสอบวงจรรางวัลโอ
ปิออยด์ในไซโคลสโตมหรือสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง ที่แยกออกจากระบบโดปามีนได้
อย่างชัดเจน |

| โนซิเซปติน/NOP ในฐานะพาราล็อกตัวที่สี่ที่พลิกกลับทางเภสัชวิทยา | วางไว้ที่
เหตุการณ์ ~ 550 Mya เดียวกันด้วยไชนเทนี; หน้าที่ของมันถูกค้นพบสองครั้งโดยอิสระ
ในปี 1995 | A | การแสดงให้เห็นว่าโนซิเซปตินกระตุ้น MOR, DOR หรือ KOR หรือไว
ต่อanalogue โชนได้ ภายใต้สภาวะทางสรีรวิทยาบางอย่าง |

| โครงสร้างสารสื่อตัวเดียวสามฮอร์โมนของ POMC (ACTH, MSH, β -endorphin) |
แกนโอปิออยด์ผูกกับการเพิ่มจำนวนครั้งเดียวที่ฐานคอร์เดต ไม่แม่นยำ; ตลับเมลาโน
คอร์ตินถูกขยายเพิ่มเติมอีกที่ 2R | B | ยีนคล้าย POMC ในเซฟาโลคอร์เดตหรือทูนิเคต
ที่ไซสถานะก่อนการเพิ่มจำนวนได้โดยตรง |

| ข้อโต้แย้ง: ยีนสารตั้งต้นหรือตัวรับโอปิออยด์ในโปรโตสโตม | อ้างว่ามีก่อน 2R อาจ
เก่ากว่า 600 Mya ในมอลลัสก์และแอนเนลิด อ้างอิงจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน
โครมาโทกราฟี และเภสัชวิทยา ยังไม่มีการยืนยันทางจีโนมเลยในการค้นหาแบบ
เจาะจงล่าสุดปี 2020 | C | ยีนสารตั้งต้นโอปิออยด์ในโปรโตสโตมที่ยืนยันแล้ว
ตรวจสอบด้วยไชนเทนีหรือวิวัฒนาการเชิงพันธุกรรมที่หนักแน่น ไม่ใช้การย้อม
แอนติบอดี |

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: พบยีนสารตั้งต้นหรือตัวรับโอปิออยด์ที่ยืนยันแล้วในจีโนม
ของโปรโตสโตมชนิดใดก็ตาม — มอลลัสก์ แอนเนลิด หรืออาร์โทรพอด — ที่

ตรวจสอบด้วยไซนเทสของโครโมโซมหรือวิวัฒนาการเชิงพันธุกรรมที่หนักแน่น ไม่ใช่ด้วยปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน ซึ่งจะย้ายจุดกำเนิดของตระกูลนี้ออกจากรากของสัตว์มีกระดูกสันหลัง และเขียนวันที่ทั้งหมดข้างต้นใหม่ทั้งหมด

Sources

- **1973** · Pert & Snyder, "Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue" — [Science](#)
- **1975** · Hughes, Smith, Kosterlitz, Fothergill, Morgan, Morris, "Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity" — [Nature](#)
- **1978** · Levine, Gordon & Fields, "The Mechanism of Placebo Analgesia" — [The Lancet](#) — 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](#)
- **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](#)
- **1995** · Reinscheid et al., independent report of the same peptide — [Science](#); exact title not independently verified for this chapter
- **2000** · Laurent et al., opioid-peptide findings in leech ganglia — [European Journal of Biochemistry](#); exact title not independently verified for this chapter
- **2008** · Boecker et al., "The Runner's High: Opioidergic Mechanisms in the Human Brain" — [Cerebral Cortex](#)
- **2008** · Dreborg, Sundström, Larsson & Larhammar, "Evolution of vertebrate opioid receptors" — [PNAS](#)
- **2010** · Sundström, Dreborg & Larhammar, "Concomitant Duplications of Opioid Peptide and Receptor Genes before the Origin of Jawed Vertebrates" — [PLOS ONE](#)
- **2011** · Does & Baron, "Evolution of POMC: origin, phylogeny, posttranslational processing, and the melanocortins" — [Annals of the New York Academy of Sciences](#)
- **2013** · Laux-Biehlmann, Mouheiche, Vériépe & Goumon, "Endogenous morphine and its metabolites in mammals: History, synthesis, localization and perspectives" — [Neuroscience](#)
- **2015** · Fuss et al., on the cannabinoid dependence of a runner's high in mice — [PNAS](#); exact title not independently verified for this chapter
- **2018** · Bodnar, "Endogenous opiates and behavior: 2016" — [Peptides](#)

- **2020** · Huang, Taylor, Ghogha, Pribadi, Wang, Kim, Cahill, Coppola & Evans, "Genetic and functional analysis of a Pacific hagfish opioid system" — [Journal of Neuroscience Research](#); 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

10. อ่านบันทึกคอมมิตทั้งชุด

แปดตระกูล แปดบัญชี รวมกันกว่าหกสิบแถวของฟังก์ชันที่ระบุวันที่ไว้แล้ว วิศวกรคนไหนก็ตามที่ได้รับ repository แบบนี้มาไว้ในมือ ย่อมรู้ว่าขั้นตอนต่อไปต้องทำอะไร และนั่นไม่ใช่การไปเปิดอ่านอีกไฟล์หนึ่ง แต่คือการ squash log — ยุบทุก branch ให้เหลือไทม์ไลน์เดียว แล้วอ่านรูปทรงของภาพรวมทั้งหมด ลองทำแบบเดียวกันนี้กับบัญชีทั้งหมดของหนังสือเล่มนี้ แล้วสิ่งหนึ่งจะปรากฏขึ้นมา ซึ่งไม่มีบทใดบทเดียวเคยแสดงให้เห็นได้มาก่อน นั่นคือ commit เหล่านี้ไม่ได้กระจัดกระจาย พวกมันจับกลุ่มกันเป็นชั้น ๆ และแต่ละชั้นก็เล่าเรื่องราวที่ไม่มีโมเลกุลใดตัวเดียวเล่าได้ครบ

ชั้นล่างสุดคือเมแทบอลิซึม และมันแทบจะเก่าแก่พอ ๆ กับชีวิตเอง ก่อนที่สิ่งใดจะ พูดคำว่ากลูตาเมต เซลล์ คือ กลูตาเมตไปแล้ว คู่กลูตาเมต/แอลฟา-คีโตกลูตาเรต (α -ketoglutarate) กำลังลำเลียงไนโตรเจนผ่านเมแทบอลิซึมอยู่ก่อนบรรพบุรุษร่วมสากลสุดท้าย เมื่อราวสี่พันล้านปีก่อน และวิถีชีวสังเคราะห์ของฮิสทิดีน — สายการผลิตที่อยู่เบื้องหลังฮิสตามีน — ก็เสร็จสมบูรณ์ในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน GABA เข้าสู่เรื่องด้วยวิธีเดียวกัน คือเป็นผลพลอยได้จากเคมีของกลูตาเมตเอง คำศัพท์ในอนาคตของสมอนั้น ดำรงอยู่ก่อนในฐานะของข้า

ชั้นถัดขึ้นไปแปลกกว่านั้นอีก คือตัวตรวจจับมาก่อนสัญญาณ โครงสร้างโปรตีนที่วันหนึ่งจะทำหน้าที่จับโมเลกุลเหล่านี้ได้ — cys-loop fold ที่อยู่เบื้องหลังตัวรับ GABA และไกลซีน, โครง scaffold ของช่องไอออนที่อยู่เบื้องหลังตัวรับกลูตาเมต, transporter fold ที่ปั๊มดูดกลับของเซโรโทนินยังคงใช้อยู่จนถึงทุกวันนี้ — ทั้งหมดนี้สืบย้อนไปถึงแบคทีเรียได้ และในชั้นความลึกนั้น ไม่มีสักตัวที่กำลังทำหน้าที่แบบเดียวกับที่มันทำในตัวคุณ ตัวรับบรรพบุรุษที่ถูกชุบชีวิตขึ้นมาใหม่จากตระกูลเมตาบอโรพิก จับกลูตาเมตได้แน่นหนา ทั้งที่มันมีอายุก่อนไซแนปส์ใด ๆ ที่จะใช้ประโยชน์จากความจับคู่นั้นได้ด้วยซ้ำ ฮาร์ดแวร์วางอยู่เฉย ๆ นานนับหลายร้อยล้านปี ก่อนซอฟต์แวร์จะถูกส่งออกใช้งานจริง บทที่ 3 พบบทเรียนฉบับคมชัดที่สุดของเรื่องนี้ คือ "ตัวรับ GABA" 37 ตัวของดอกไม้ทะเล ที่เจ็ดตัวในนั้นถูกโคลนและทดสอบ แล้วไม่มีสักตัวเดียวที่ตอบสนองต่อ GABA จริง ๆ ความเป็นเนื้อเดียวกันทางวิวัฒนาการ (homology) เรียกชื่อโครงได้ แต่มันไม่ได้เรียกชื่อคำที่ถูกพูดผ่านโครงนั้น

จากนั้นมาถึงการรวมศูนย์ครั้งใหญ่ ในช่วงหน้าต่างเวลาที่สัตว์กำเนิดขึ้นและแผ่รังสีออกไป — มงกุฎกลุ่มสัตว์ (crown Metazoa) ราว 650 ถึง 834 ล้านปีก่อน และบรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน (bilaterian) อยู่ในช่วง 600 ถึง 760 ล้านปีก่อน — โครงเหล่านี้จึงได้รับความหมายแบบสมัยใหม่ และเกิดขึ้นเกือบพร้อมกันทั้งหมด ตระกูลตัวรับกลูตาเมตแผ่รังสีออกเป็นสี่ตระกูลย่อย ระบบบรรจุแบบเวสิเคิล (vesicular packaging) ที่ทำให้กลูตาเมตกลายเป็นสัญญาณที่ ถูกส่งออกไป แทนที่จะเป็นเพียงสิ่งที่ลอยอยู่ทั่วไป ก็มีอายุอยู่ในขั้นเดียวกันนี้ พจนานุกรมของกลุ่มเอมีน (amine dictionary) — ตระกูลตัวรับของโดปามีน, นอร์อะดรีนาลีนและออกโทพามีน คู่แฝดของมัน, การแผ่รังสีของเซโรโทนิน — ประกอบตัวเสร็จสมบูรณ์ภายในยุค บรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน ตามจีโนมิกส์เชิงเปรียบเทียบปี 2023 แม้ว่าผลการหาคู่ตัวรับ (deorphanization) ปี 2026 ขึ้นหนึ่งจะดึงกลุ่มโมโนอะมีนให้ต่ำลงไปอีกหนึ่งชั้น และข้อโต้แย้งนั้นก็ยังไม่มียุติ แทบทุกบทตระกูลโมเลกุลในหนังสือเล่มนี้พึ่งพาจุดยึดด้านเวลาเดียวกันตรงนี้ นั่นคือจุดแยกโพรโทสโตม-ดีวเทอโรสโตม (protostome–deuterostome split) ซึ่งนาฬิกาโมเลกุลระบุไว้ที่ 642–761 ล้านปี ขณะที่การเทียบมาตรด้วยฟอสซิลระบุไว้ที่ราว 558–575 ล้านปี ครึ่งหนึ่งของบัญชีทั้งหมดในหนังสือเล่มนี้แกว่งไปมาถึงหนึ่งร้อยล้านปีจากความเห็นไม่ตรงกันจุดเดียวนั้น และวิธีอ่านอย่างซื่อตรงไม่ใช่การเฉลี่ยความต่างนั้นทิ้งไป แต่คือการพูดตรง ๆ ว่าใจกลางทั้งหมดของ log นี้ถูกระบุวันที่แบบสเตอริโอ คือมาจากทั้งหินและนาฬิกาพร้อมกันเสมอ

ชั้นที่สี่คือเหตุการณ์ที่ดังที่สุดในไฟล์ทั้งหมด เมื่อราว 550 ถึง 450 ล้านปีก่อน ที่จุดกำเนิดของสัตว์มีกระดูกสันหลัง การเพิ่มจำนวนจีโนมทั้งชุด (WGD) สองรอบ — 2R ซึ่งเป็น commit เดียวที่ใหญ่ที่สุดใน log นี้ — คัดลอกโค้ดเบสทั้งชุดซ้ำถึงสองครั้ง และระบบสัญญาณต่าง ๆ ก็เก็บสำเนาเหล่านั้นไว้ทั้งหมด ระบบโอปิออยด์มาถึงแบบยกชุดตรงจุดนี้เอง คือยืนตั้งต้นสัตว์และตัวรับสัตว์ มาจากคู่บรรพบุรุษเดี่ยวตัวละคู่ ได้เกรด A จากทั้งข้อมูล synteny และไฟโลเจเนติกส์ประกอบกัน คลังตัวรับโดปามีนเพิ่มเป็นสี่เท่า เปปไทด์บรรพบุรุษคล้ายวาโซเพรสซินแยกสาขาออกเป็นวาโซเพรสซินและออกซิโทซิน ตัวรับเอมีนร่องรอย (trace-amine) ปรากฏขึ้น คูอิสตามีน H3/H4 แยกออกจากกัน ระบบประสาทซิมพาเทติกถูกเดินสายลงไปตามลำตัวของสิ่งมีชีวิตรูปร่างคล้ายปลาแลมเพรย์ สัตว์มีกระดูกสันหลังไม่ได้ประดิษฐ์คำศัพท์ใหม่ขึ้นมาเลย พวก

มันแค่คัดลอกพจนานุกรมซ้ำ แล้วปล่อยให้สำเนาเหล่านั้นค่อย ๆ เลื่อนไหลไปสู่ความหมายใหม่ — และแล้ว หนึ่งร้อยล้านปีหลังจากนอร์อะดรีนาลีน ผู้มาทีหลังที่ให้บทเรียนดีที่สุดใน log นี้ก็มาถึง นั่นคืออะดรีนาลีน ซึ่งเอนไซม์สังเคราะห์ของมันไม่เคยไปถึงปลาไม่มีขากรรไกร (jawless fishes) เลย เสี่ยงกรีดร้องเดินทางผ่านสายไฟที่เก่าแก่กว่าตัวมันเองมาก

รูปทรงของความแน่นอน

Squash log ด้วยวิธีที่ต่างออกไป — คือแยกตามเกรดแทนที่จะแยกตามวันที่ — แล้วรูปแบบที่สองก็ปรากฏขึ้นมา และนี่คือรูปแบบที่หนังสือเล่มนี้อยากให้คุณจดจำมากที่สุด เกรด A และ B อาศัยอยู่ที่ก้นกองซ้อน เกรด C และ D อาศัยอยู่บนยอด commit ด้านเมแทบอลิซึมยุคก่อน LUCA คือแถวที่มีหลักฐานแน่นหนาที่สุดในเล่ม การรวมศูนย์ของตระกูลตัวรับต่าง ๆ อยู่ที่เกรด B อย่างมั่นคง และเมื่อฟังก์ชันได้ระดับขึ้นไปสู่สิ่งที่ทำให้โมเลกุลเหล่านี้มีชื่อเสียง — ความอยาก อารมณ์ ความไวใจ ความตื่นตัว — เกรดก็เริ่มบางลงจนเหลือ D หรือกลายเป็นรายการที่ซื้อตรงที่สุดในบัญชีทั้งหมด คือระบุวันที่ไม่ได้ตามที่ระบุไว้ การคำนวณค่าคลาดเคลื่อนการถ่ายโอนยีนของโคปามีนไม่มีวันที่ยืนยันได้เลยต่ำกว่าระดับปลาเทเลออสต์ บทบาทด้านอารมณ์ของเซโรโทนินเป็นคำถามเชิงกลไกที่สุมคราบคำถามเชิงเวลาเอาไว้ ผลด้านความไวใจของออกซิโทซินอาจไม่สามารถทำซ้ำได้เลยด้วยซ้ำ รูปแบบนี้ไม่ใช่อุบัติเหตุจากความเกียจคร้าน แต่เป็นเรื่องเชิงโครงสร้าง แผนภูมิยีนระบุวันที่ให้ชั้นส่วนต่าง ๆ ได้ ส่วนพฤติกรรมคือการแสดงที่ประกอบด้วยชิ้นส่วนจำนวนมาก และการแสดงไม่ทิ้ง synteny ไว้ให้ตรวจสอบ log บันทึกไว้ว่าอะไรถูกเขียนขึ้น ไม่ใช่ว่ามันหมายถึงอะไรในภายหลัง — และความหมายเหล่านั้น ซึ่งเป็นชั้นที่เราใช้ตั้งชื่อโมเลกุลเหล่านี้ตามมันเลย กลับเป็นสิ่งที่ระบุวันที่ได้ยากที่สุดในบรรดาทุกอย่างเกี่ยวกับพวกมัน

มีตระกูลเดียวที่ยืนอยู่นอกทุกชั้น และมันตั้งใจให้เป็นแบบนั้น โครงตัวรับของฮิสตามีนนั้นเก่าแก่มาก แต่การจับกับฮิสตามีนเองกลับถูกได้มาแบบเบนเข้าหากัน (convergent) อย่างน้อยสามครั้งแยกกัน และเอนไซม์สังเคราะห์ของมันก็มีอยู่เป็นสองตระกูลที่ไม่เกี่ยวข้องกันเลย ซึ่งยังคงถูกแลกเปลี่ยนไปมาระหว่างแบคทีเรียด้วยการถ่ายทอดยีนตามแนวราบอยู่จนถึงทุกวันนี้ นั่นคือกลุ่มควบคุม (control group)

คือภาพของโมเลกุลสัญญาณตัวหนึ่งเมื่อประวัติศาสตร์ของมัน ไม่ได้ ถูกแข่งไว้ — เป็นหย่อม ๆ ถูกประดิษฐ์ซ้ำ ถูกยืมมา การมีอยู่ของมันเองนี้แหละที่ทำให้นักแสดงตัวอื่น ๆ ที่เหลือในเรื่องนี้ดูน่าทึ่งขึ้นมา การประดิษฐ์ซ้ำเป็นไปได้อย่างชัดเจน ส่วนตระกูลที่ถูกแข่งไว้ ก็ยังคงถูกแข่งอยู่ดี

ดังนั้น log ที่ squash แล้วจึงอ่านได้ ไล่จากล่างขึ้นบน ดังนี้ ของซ้ำ จากนั้นตัวตรวจจับ จากนั้นระบบบรรจุ จากนั้นพจนานุกรม จากนั้นการเพิ่มจำนวนที่ทำให้มันกลายเป็นสี่เท่า จากนั้น — ไม่ระบุวันที่ ระบุวันที่ไม่ได้ และเป็นของล่าสุดในทุกจุดที่พอจะระบุวันที่ได้เลย — คือทุกสิ่งที่เราตั้งชื่อโมเลกุลเหล่านี้ตามมันจริง ๆ ไม่มีสิ่งใดในกองซ้อนนี้เลยที่ถูกประดิษฐ์ขึ้นมาเพื่อสมอง สมองเป็นเพียงผู้ใช้รายการล่าสุดของ API ตัวหนึ่ง ที่เก่าแก่อายุแล้วตั้งแต่ก่อนเซลล์ประสาทเซลล์แรกจะยิงสัญญาณด้วยซ้ำ

ตอนนี้ log บอกได้แล้ว เท่าที่หลักฐานจะบอกได้ ว่าแต่ละบรรทัดของโค้ดถูกเขียนขึ้นเมื่อไร แต่มันบอกไม่ได้ว่าทำไมไฟล์นี้ถึงมีหน้าตาแบบนี้ — ทำไมถึงเป็นแปดตัวนี้ ไม่ใช่แปดตัวอื่น ทำไมไม่เคยมีอะไรถูกเขียนทับใหม่เลยสักครั้ง คำถามนั้นมีคำตอบที่แข่งขันกันอยู่สามข้อ และนั่นคือธรรมชาติทั้งหมดของบทสุดท้าย

| ชั้น | สิ่งที่เกิดขึ้น | เมื่อไร | เล่าไว้ในบท |

|---|---|---|

| เมแทบอลิต์ | กลูตาเมตในฐานะศูนย์กลางไนโตรเจน; วิตามินดี; GABA ในฐานะผลพลอยได้ | ~4–3.5 Gya ก่อน LUCA | 02, 03, 07 |

| ตัวตรวจจับ | โครน cys-loop, ช่องไอออน และ transporter — อยู่ในแบคทีเรีย ยังไม่มีหน้าที่กำหนด | ก่อนยุคสัตว์ ส่วนใหญ่เป็นจุดที่ระบุวันที่ไม่ได้ | 02, 03, 04 |

| ความหมาย | ตระกูลตัวรับแรงแรงสี; ระบบบรรจุแบบเวสิเคิล; พจนานุกรมกลุ่มเอมีน | ~650–560 Mya, ช่วงสั้นจากยุคสัตว์ถึงยุคบรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน | 02–06 |

| การคัดลอกครั้งใหญ่ | 2R: ระบบโอปิออยด์ทั้งชุด; การแยกสาขา OT/VP; คลังตัวรับเพิ่มเป็นสี่เท่า; สายประสาทซิมพาเทติก | ~560–450 Mya | 05, 06, 07, 08, 09 |

| ผู้มาทีหลัง | อะตรีนาลิน (PNMT พบเฉพาะสัตว์มีกระดูกสันหลังที่มีขากรรไกร) |
~450 Mya | 06 |

| งานที่มีชื่อเสียง | ความอยาก, อารมณ์, ความไวใจ, ความตื่นตัว, การระงับปวดตามที่ได้รับรู้ได้ | ส่วนใหญ่ไม่ระบุวันที่หรือระบุไม่ได้; ได้เกรด C/D ตลอดทั้งแถว | 04, 05, 08, 09 |

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: ใจกลางของกองซ้อนเลื่อนตำแหน่ง — หากโครงการหาคุณตัวรับ (deorphanization) ในพลาโคซัวและซีทีโนฟอร์ที่กำลังดำเนินอยู่ตอนนี้ พบตัวรับที่จำเพาะต่อเอมีนอยู่ต่ำกว่าเส้นบรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน ชั้นพจนานุกรมก็จะร่วงลงไปอีกหนึ่งชั้น และลำดับที่เรียบร้อยของ "โครงก่อน ความหมายทีหลัง" ก็จะสูญเสียวายอย่างชัดเจนที่สุดของมันไป

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](#) (ผ่าน Vol. I บทที่ 09 — จุดยึดเบื้องหลังวันที่ทุกจุดในชั้นสัตว์ข้างต้น)
- **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications](#)
- **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](#) (ผ่าน Vol. I)
- **2024** · Edens, Stundl, Urrutia & Bronner, "Neural crest origin of sympathetic neurons at the dawn of vertebrates" — [Nature](#)
- ทุกแถวของ log ที่ squash แล้วข้างต้น สรุปล้อมมาจากแถวต่าง ๆ ในบัญชีของแต่ละบท ซึ่งมีการอ้างอิงแหล่งที่มาครบถ้วน ไม่มีวันที่ใดปรากฏอยู่ที่นี้ ที่บทตระกูลใดบทหนึ่งไม่ได้อ้างอิงไว้

11. ทำไมต้องโมเลกุลเหล่านี้

ลองไล่เข้าวันนั้นซ้ำอีกครั้ง นาฬิกาปลุกที่ 6:12 น. และฮิสตามีนที่ตอบสนองต่อมัน กำลังชื้ออยู่บนโครงตัวรับที่เก่าแก่กว่าเส้นบรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน (bilaterian) แม้ว่าหน้าที่ปลุกให้ตื่นเองจะยังไม่มีวันที่ระบุได้นอกกลุ่มสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเลยก็ตาม ความอยากกาแฟมาถึงบนตัวรับที่เพิ่มเป็นสี่เท่าเมื่อ 450 ล้านปีก่อน ทำการคำนวณ อย่างหนึ่งที่ไม่มีการจับได้ต่ำกว่าระดับปลาเทเลออสต์เลย ผลที่คางของคุณสมานตัว ด้วยเซโรโทนินที่เคลื่อนย้ายโดยตัวลำเลียงซึ่ง fold ของโปรตีนมันเคยทำงานอยู่ใน แบคทีเรียมาก่อน น้ำปลาที่ใส่อาหารเข้าตกลงบนด้านรสชาติของโมเลกุลตัวหนึ่ง ที่ เคยลำเลียงไนโตรเจนผ่านเมแทบอลิซึมมาตั้งแต่สี่พันล้านปีก่อน รถบรรทุกที่วิ่งผ่าน ไฟจราจรถูกตอบสนองด้วยนอร์อะดรีนาลีนผ่านระบบที่เดินสายไว้ตั้งแต่ฐานรากของ สัตว์มีกระดูกสันหลัง โดยมีอะดรีนาลีน — ซึ่งอ่อนวัยกว่าหนึ่งร้อยล้านปี — มาถึงเป็น ลำดับที่สอง เสียงจามที่ประตูก็ออกกลุ่มควบคุม (control group) ที่ทำงานบนตำแหน่ง จับที่ถูกประดิษฐ์ขึ้นอย่างน้อยสามครั้งแยกกัน ข้อความจากคนที่คุณรักตกลงบน สำเนาที่แตกแขนงมาจากต้นแบบคล้ายวาโซเพรสซิน และนิ้วเท้าที่หยาบปัดนั้น หาย ไปในส่วนใดก็ตาม ผ่านระบบที่มาถึงแบบครบชุดในการเพิ่มจำนวนครั้งใหญ่ เข้าวัน เดียวกันนี้เอง ตอนนี้อยู่ทุกช่วงเวลาต่างสรวนวันที่และเกรตกำกับไว้ เหลือคำถามเดียวที่ ยังยืนอยู่ และมันคือคำถามที่ลึกที่สุด คือ ทำไมต้องเป็นตัวเหล่านี้? ทำไมคลังโมเลกุล จึงประกอบด้วยแปดตระกูลนี้ — และทำไม ตลอดหกร้อยล้านปีที่ผ่านมาสิ่งอื่นเกี่ยวกับ สัตว์ถูกสร้างขึ้นใหม่ซ้ำแล้วซ้ำเล่า คลังนี้จึงไม่เคยถูกแทนที่เลย?

บทที่ 1 ทั้งคำตอบไว้บนโต๊ะสามข้อ คำตอบแบบข้อจำกัดทางเคมี คือไม่เคยมีทางเลือกอื่นเลยตั้งแต่แรก นักแสดงชุดนี้คือสิ่งที่เคมีของกรดอะมิโนหยิบยื่นให้อย่างราคา ถูก และไม่มีร้านอื่นเปิดขายเลย คำตอบแบบอุบัติเหตุที่ถูกแช่แข็ง (frozen accident) ซึ่งเป็นวลีของ Crick ที่ยืมมาจากเรื่องเล่าของ Vol. I ว่าด้วยรหัสพันธุกรรม คือการ กำหนดหน้าที่นั้นเป็นไปตามอำเภอใจ แล้วจากนั้นการพึ่งพากันนับพันจุดก็ทำให้มัน กลายเป็นสิ่งถาวรไป คำตอบแบบการคัดเลือก คือนักแสดงชุดนี้ยังอยู่ที่นี้ เพราะมันยัง คงชนะต่อเนื่องมาตลอด สิ่งที่ยั่ววนใจคือการสวมมงกุฎให้คำตอบใดคำตอบหนึ่งไป

เลย แต่หลักฐานที่วางเรียงไว้ที่ละบัญญัติ กลับทำสิ่งที่น่าสนใจกว่านั้น คือมันมอบชั้นที่ต่างกันของกองซ้อนให้กับแต่ละสมมติฐานไป

ข้อจำกัดทางเคมีครองชั้นล่างสุด ไม่ใช่เรื่องบังเอิญเลยที่คำหลักของสมองคือ กลูตาเมต, GABA ซึ่งเป็นผลผลิตจากการดีคาร์บอกซิเลชันของกลูตาเมตเอง และเอมีนอีกหยิบมือหนึ่งที่แต่ละตัวอยู่ห่างจากการดอะมิโนที่เซลล์สะสมไว้อยู่แล้วเพียงหนึ่งหรือสองขั้นตอนของเอนไซม์ราคาถูก สัญญาณ "ไป" คือเมแทบอลิต์ที่ยุงที่สุดในเคมีไนโตรเจน ส่วนสัญญาณ "หยุด" ก็คือสิ่งที่ได้มาเมื่อตัดหมู่คาร์บอกซิลออกจาก "ไป" เพียงหนึ่งหมู่ เซโรโทนินคือทริปโตเฟนที่ถูกตัดแปลง กลุ่มคาเทโคลามีนคือสายการผลิตที่เดินเครื่องด้วยไทโรซีน ฮิสตามีนคือฮิสทิดีนที่ถูกตัดหมู่เดียวกับที่ GABA เสียไป แม้แต่เปปไทด์แห่งการผูกพันก็ยังอยู่ภายใต้งบประมาณเชิงโครงสร้าง คือกรดอะมิโนเก้าตัวเรียงเป็นวง เป็นรูปทรงที่ถูกจำกัดมาจนการแทนที่เพียงตำแหน่งเดียวคือสิ่งที่แยกฮอร์โมนควบคุมสมดุลน้ำ ออกจากฮอร์โมนตัวที่ใช้ในน้ำเกลือหยดของห้องคลอด เคมีเสนอมenuสั้น ๆ มาให้ชุดหนึ่ง แล้วทุกอย่างในเมนูนี้นี้ก็ถูกใช้งานหมด จุดที่เรื่องเล่าแบบข้อจำกัดหมดแรงไปพอดี คือจุดเดียวกับที่เกรตไนบัตตีต่าง ๆ แข็งแกร่งที่สุด มันอธิบาย นักแสดง ได้ แต่ไม่ได้อธิบายอะไรเลยเกี่ยวกับ การคัดเลือกนักแสดง (casting)

การคัดเลือกนักแสดง — คือโมเลกุลตัวไหนได้หน้าที่ไหน — คือจุดที่อุบัติเหตุแซ่แข็งตัวลง ไม่มีอะไรในตัวอินโดลามีนที่ทำให้มันต้องเป็นเทอร์โมสตัทแทนที่จะเป็นสัญญาณเตือนภัย ไม่มีอะไรในตัวคาเทโคลามีนที่ทำให้มันต้องเป็นความอยากแทนที่จะเป็นลำดับขั้นทางสังคม หลักฐานที่ชัดเจนที่สุดคือการทดลองโดยธรรมชาติที่สะอาดที่สุดของหนังสือเล่มนี้ ซึ่งพบในบทที่ 6 คือนอร์อะดรีนาลีนกับออกโทพามีน ซึ่งเป็นคู่แฝดทางเคมีที่สร้างขึ้นจากสายเอนไซม์เดียวกัน แต่กลับทำหน้าที่สัญญาณเตือนภัยเดียวกัน ในอาณาจักรสัตว์สองซีก มายาวนานถึงหกร้อยล้านปี — โพรโทสโตมัลลอกเข้ากับตัวหนึ่ง ดิวเทอโรสโตมัลลอกเข้ากับอีกตัวหนึ่ง และไม่มีฝั่งไหนเคยสลับเลย คำตอบที่ถูกแซ่แข็งสองคำตอบสำหรับคำถามเดียว ยืนเคียงข้างกันมาตั้งแต่ยุคบรรพบุรุษสัตว์สมมาตรสองด้าน นี่ไม่ใช่ข้อจำกัดทางเคมี เพราะเคมีมอบทั้งสองตัวเลือกให้ทุกฝ่ายเท่ากัน และนี่ก็ไม่ใช่การคัดเลือกที่ยังดำเนินอยู่เพื่อเฟ้นหาผู้ชนะ เพราะตลอดหกร้อยล้านปี ไม่เคยมีผู้ชนะถูกเลือกเลย นี่คือน้ำตาของอุบัติเหตุหลังจากที่มันแซ่แข็งไปแล้ว คือตามอำเภอใจ แล้วจึงกลายเป็นสิ่งที่แบกรับภาระ แล้วจึงกลายเป็นสิ่งถาวร

สิ่งที่กลุ่มควบคุมพิสูจน์

ส่วนแบ่งของการคัดเลือกล้นละเอียดย่อมดีกว่า และอิสตามีนคือสิ่งที่ทำให้มันมองเห็นได้ กลุ่มควบคุมพิสูจน์ว่าการแข่งขันไม่ใช่กฎของธรรมชาติ ตำแหน่งจับของอิสตามีนถูกประดิษฐ์ขึ้นใหม่อย่างน้อยสามครั้ง เอนไซม์สังเคราะห์จากแบคทีเรียก็ยังคงถูกแลกเปลี่ยนกันตามแนวราบอยู่จนถึงทุกวันนี้ ระบบทั้งหมดเป็นงานปะติดปะต่อ และมันก็ยังใช้งานได้ การประดิษฐ์ซ้ำเป็นไปไม่ได้ทางเคมีและอยู่รอดได้ทางวิวัฒนาการ ซึ่งหมายความว่าตระกูลที่ถูกแช่แข็งอีกเจ็ดตระกูลที่เหลือ ไม่ได้ถูกแช่แข็งเพราะการเปลี่ยนแปลงเป็นไปไม่ได้ พวกมันคงอยู่ต่อมาได้ไม่ว่าจะเพราะทุกกลายพันธุ์ที่เคยแตะต้องมันพ่ายแพ้ไป (การคัดเลือกที่ยืนเฝ้าอุบัติเหตุที่นั่นไว้) หรือเพราะใยแห่งการพึ่งพากันตั้งราคาการแตะต้องนั้นไว้สูงเกินไปตั้งแต่ต้น (ตรรกะของอุบัติเหตุที่ถูกแช่แข็งเอง) บัญชีต่าง ๆ ไม่สามารถแยกสองสิ่งนี้ออกจากกันได้อย่างสมบูรณ์ และหนังสือเล่มนี้จะไม่สร้างทำเป็นว่าแยกได้ สิ่งที่ยกบัญชีต่าง ๆ แสดงให้เห็นจริง คือการคัดเลือกที่ทำงานอยู่ที่ ชอบ ของแก่นที่ถูกแช่แข็งไว้ คือคลังตัวรับที่ถูกเพิ่มจำนวนแล้ว ถูกเก็บรักษาไว้และปรับให้เชี่ยวชาญเฉพาะทางหลังจาก 2R, ระบบโอปิออยด์ที่ระบบที่ถูกเก็บไว้ทั้งหมดทั้งที่ระบบเดียวกันก็อาจเพียงพอ, วงจรระบบปวดที่มีตรรกะแบบ "สู้ต่อทั้งที่บาดเจ็บ" ซึ่งใกล้เคียงกับเรื่องเล่าเชิงปรับตัวมากที่สุดเท่าที่มีอยู่ในหนังสือเล่มนี้ แก่นกลางแช่แข็งไป ส่วนสำเนาต่าง ๆ ถูกดูแลตกแต่งให้ประณีตขึ้น

ดังนั้นคำตอบทั้งสามข้อจึงไม่ใช่คู่แข่งที่ชิงบัลลังก์เดียวกัน แต่พวกมันตอบคำถามที่ต่างกันสามข้อ ซึ่งซ่อนอยู่ใต้คำถามเดียว คือ:

| คำถามที่ซ่อนอยู่ใต้คำว่า "ทำไม" | คำตอบที่ดีที่สุด | สนับสนุนโดย | สถานะ |

|---|---|---|---|

| ทำไมต้องเป็นเมนูโมเลกุลชุดนี้? | ข้อจำกัดทางเคมี | แนวการสังเคราะห์ของทุกตระกูล คือหนึ่งหรือสองขั้นตอนราคาถูกจากกรดอะมิโนที่สะสมไว้อยู่แล้ว | แข็งแกร่ง — แก้วที่ได้เกรดดีที่สุดในหนังสือเล่มนี้ |

| ทำไมต้องเป็นการกำหนดหน้าที่แบบนี้ให้แต่ละโมเลกุล? | อุบัติเหตุที่ถูกแช่แข็ง (frozen accident) | การทดลองคู่แฝดออกโทพามีน/นอร์อะดรีนาลีน; การใช้ซ้ำของ

โครงสร้างที่ความหมายถูกกำหนดที่หลัง | แข็งแกร่งโดยการตัดตัวเลือกอื่นออก — ไม่มีคู่แข่งไหนอธิบายคู่แข่งนี้ได้ |

| ทำไมไม่มีอะไรเคยถูกแทนที่เลย? | การคัดเลือกที่ยืนเฝ้าการแข่งขันไว้ ผสมกับการแข่งขันที่ตั้งราคาความเปลี่ยนแปลงไว้สูงเกินไป — แยกจากกันไม่ได้จากหลักฐานเท่าที่มีอยู่ในปัจจุบัน | บทพิสูจน์ของฮิสตามีนว่าการประดิษฐ์เข้าเป็นไปได้; สำเนาจาก 2R ที่ถูกดูแลตกแต่งจนกลายเป็นผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง | แบ่งฝ่ายอย่างชัดเจน — จุดเดียวในหนังสือเล่มนี้ที่ปฏิเสธจะตัดสิน |

หนังสือที่ระบุวันที่ให้กับข้ออ้างของตัวเอง เป็นหนังสือในเรื่องหนทางที่มันจะพังทลายลงได้ และบัญชีต่าง ๆ ก็สะสมหนทางเหล่านั้นไว้มาตลอด รวบรวมตัวแปรเปลี่ยนวันทีจากทุกบทเข้าด้วยกัน แล้วมันจะอ่านออกมาเป็นเดิมพันเดียวที่ยืนด้านกรอบของหนังสือเล่มนี้เอง คือยืนตั้งต้นโอปออยด์ที่ได้รับการยืนยันในหอยทากหรือหนอนสักตัวหนึ่ง ตัวรับโดปามีนที่ทำงานได้จริงในซีทีโนฟอร์สสักตัวหนึ่ง ยีนออโรลิคของ PNMT ในปลาแลมเพรย์ ซึ่งจะลบช่วงล่าช้าหนึ่งร้อยล้านปีของอะดรีนาลีนไปเลย สัญญาณที่จำเพาะต่อเซโรโทนินโดยตรง — มีการสังเคราะห์ของตัวเอง มีตัวรับที่เลือกจับจำเพาะของตัวเอง มีพฤติกรรมที่ปิดกันได้ — ในสัตว์ที่ไม่ใช่สัตว์สมมาตรสองด้าน สักชนิดหนึ่ง ช่องไอออนระดับฐานรากของสัตว์สมมาตรสองด้านที่ถูกโคลนแล้วตอบสนองต่อ GABA เองจริง ๆ ลวดลายการจับฮิสตามีนร่วมของบรรพบุรุษที่ปรากฏร่วมกัน ซึ่งจะเลื่อนกลุ่มควบคุมให้เข้าไปอยู่ในกลุ่มนักแสดงที่ถูกแข่งขันไว้ ยืนตระกลูออกซิโทซินสักตัวหนึ่งในปลาไม่มีขากรรไกร หากข้อใดข้อหนึ่งในนี้เกิดขึ้นจริง บทหนึ่งของหนังสือเล่มนี้ก็ต้องถูกเขียนใหม่ นั่นไม่ใช่จุดอ่อนของวิธีการที่ใช้ นั่นคือตัววิธีการเอง — บัญชีที่แพ้ไม่เป็นไม่ใช่บัญชี และคอลัมน์สุดท้ายมีอยู่ก็เพื่อการนี้โดยเฉพาะ เพื่อให้สักคนหนึ่ง สักวันหนึ่ง สามารถรอกมันโดยยืนอยู่ฝั่งตรงข้ามกับเราได้

โค้ดยังคงรันอยู่ มันรันไปพร้อมกับที่คุณอ่านข้อความนี้ กลูตาเมตกำลังแบกรับประโยชน์เหล่านี้ไว้ GABA กำลังปั้นแต่งรูปร่างให้มัน โดปามีนกำลังตัดสินใจว่าคุณจะอ่านบทนี้จบหรือไม่ และกระแสน้ำฮิสตามีนก็กำลังจัดตารางการนอนของคุณนี้ไว้แล้วล่วงหน้า สี่พันล้านปีแห่ง commit และไม่มีผู้เขียนสักคนเดียวที่รู้ว่าสักวันหนึ่งโค้ดเบสนี้จะคำนวณอะไรออกมา ธรรมชาติไม่เคยเขียนคำอธิบายกำกับโค้ดของตัวเองไว้เลย แม้แต่ครั้งเดียว เธอปล่อยให้มันเป็นหน้าที่ของกระบวนการล่าสุดที่กำลังรันอยู่บนโค้ดนั้น

ต่างหาก — กระบวนการกลุ่มแรกในประวัติศาสตร์ทั้งหมดของ repository ที่สามารถอ่าน log ได้ ให้เกรตมันได้ และลงลายมือชื่อกำกับไว้ตรงจุดที่ตัวเองอาจคิดผิด

จะพลิกคำตัดสินได้เมื่อ: เดิมพันเหล่านี้เริ่มลงเอยพร้อมกัน — หากตัวรับและยืนตั้งต้นยังคงถูกพบต่ำกว่าทุกพื้นที่หนังสือเล่มนี้ขีดเส้นไว้เรื่อยไป เมื่อนั้นนักแสดงชุดนี้ก็ไม่เคยถูกแซ่แข่งเลยตั้งแต่แรก เพียงแต่ถูกสุมตัวอย่างมาน้อยเกินไปเท่านั้น และชื่อที่ถูกต้องสำหรับเล่มนี้ก็ควรจะเป็นไม่ใช่ The First Commits แต่เป็น The Commits We Had Found So Far

Sources

- **2023** · Goulty, Botton-Amiot, Rosato, Sprecher & Feuda, "The monoaminergic system is a bilaterian innovation" — [Nature Communications](#)
- **2020** · Huang et al., งานวิจัยแบบค้นหาทั่วทั้งจีโนม (genome-wide search) ที่ไม่พบยีนโอปิออยด์ของโพรโทสโตมที่ยืนยันได้เลย (ผ่านบทที่ 09 ซึ่งข้ออ้างที่เป็นข้อโต้แย้งถูกให้เกรตไว้)
- **2009** · Gwee, Tay, Brenner & Venkatesh, "Characterization of the neurohypophysial hormone gene loci in elephant shark and the Japanese lamprey" — [BMC Evolutionary Biology](#) (ผ่านบทที่ 08 — ผลลัพธ์แบบวาทะเพรสชินมาก่อน)
- **2024** · Edens, Stundl, Urrutia & Bronner, "Neural crest origin of sympathetic neurons at the dawn of vertebrates" — [Nature](#) (ผ่านบทที่ 06)
- ตารางการตัดสินและเดิมพันที่ยืนอยู่ทั้งหมด สรุปย่อมาจากบัญชีของแต่ละบท ซึ่งมีการอ้างอิงแหล่งที่มาครบถ้วน ไม่มีข้ออ้างใดปรากฏอยู่ที่นี่ ที่บทตระกูลใดบทหนึ่งไม่ได้อ้างอิงไว้