

УДК 591

ПИТЕР ХОЛЛАНД, ГОМЕОБОКССОДЕРЖАЩИЕ ГЕНЫ И ЭМБРИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАЗНООБРАЗИЯ ЖИВОТНЫХ¹

© 2008 г. С. М. Шимелд

Отдел зоологии Оксфордского университета

(Department of Zoology, University of Oxford, South Parks Road, Oxford, OX1 3PS, UK)

E-mail: sebastian.shimeld@zoo.ox.ac.uk

Поступила в редакцию 29.05.07 г.

В 1867 г. Александр Ковалевский опубликовал сообщение о развитии *Amphioxus lanceolatus* (Cephalochordata), называемого теперь *Branchiostoma lanceolatum* (Kowalevsky, 1867). Вместе с его же исследованием развития первичнохордовых (Kowalevsky, 1866, 1871) эта работа позволила по-новому подойти к пониманию связей между эволюцией и развитием животных и создала основу ранних теорий эволюционного происхождения позвоночных. Примерно 150 лет спустя головохордовые и первичнохордовые снова оказались в центре внимания эволюционистов, так как достижения молекулярной биологии и возможность секвенирования генома позволяют надеяться на дальнейшее раскрытие тайн происхождения позвоночных. Исследования Питера Холланда (рис. 1), лауреата медали Ковалевского Санкт-Петербургского общества естествоиспытателей 2006 г., немало способствовали привлечению внимания к этой проблеме (для более детального ознакомления с историей медали Ковалевского см.: Mikhailov, Gilbert, 2002). В этой статье дан краткий очерк творчества Питера Холланда и его вклада в возрождение эволюционной биологии развития в целом, а также в исследование гомеобоксодержащих генов в происхождении позвоночных в частности.

Ключевые слова: эволюция, Нох-гены, ланцетник, история науки.

МНОГООБРАЗИЕ ГОМЕОБОКССОДЕРЖАЩИХ ГЕНОВ

Немногим более двадцати лет тому назад Питер Холланд окончил Оксфордский университет с дипломом зоолога. Работу над докторской диссертацией он начал под руководством Бриджид Хоган в Национальном институте медицинских исследований в Лондоне. Это было волнующее время в генетике развития. В этом же году при сравнении гомеозисных генов дрозофилы был идентифицирован гомеобокс (McGinnis et al., 1984b; Scott, Weiner, 1984) и вскоре обнаружилось, что гены, содержащие гомеобоксы, есть в геномах других животных, включая мышшь (Carvasco et al., 1984; McGinnis et al., 1984a). Питер начал исследование экспрессии гомеобоксодержащих генов в ходе эмбрионального развития мышцы (Krumlauf et al., 1987; Holland, Hogan, 1988a,b) и, в частности, обогатил методические подходы к исследованию развития мышцы, применив метод молекулярной гибридизации *in situ*, ранее использовавшийся для изучения экспрессии генов у дрозофилы (Holland et al., 1987). Даже на этом раннем этапе карьеры проявилась его склонность к изучению эволюции. Он обратил внимание на проблему распространения гомеобоксодержащих генов у живот-

ных и начал заниматься этим вопросом, исследуя ДНК с помощью Саузерн-блотов у самых разных животных, включая иглокожих, моллюсков, ленточных червей, брахиопод и плоских червей (Holland, Hogan, 1986). Результаты этих исследований показали широкое филогенетическое распространение генов, содержащих гомеобоксы, поэтому неудивительно, что в последующие более чем два десятилетия центральное место в исследованиях Питера заняла эволюция этого генетического и связанного с ним морфологического разнообразия.

ДУПЛИКАЦИЯ ГЕНОВ И ЭВОЛЮЦИЯ ХОРДОВЫХ

В 1987 г. Питер был принят на должность демонстратора в Отдел зоологии Оксфордского университета, где он начал формировать свою собственную исследовательскую группу. В это время была разработана методика полимеразной цепной реакции (ПЦР), и Питер начал использовать ее для изучения двух фундаментальных вопросов. Первый касался филогенетических отношений между типами животных. Понимание их является кардинальным для эволюционной биологии, и молекулярные данные в дополнение к морфологии давали новый источник информа-

¹ Перевод с англ. А.К. Дондуа.

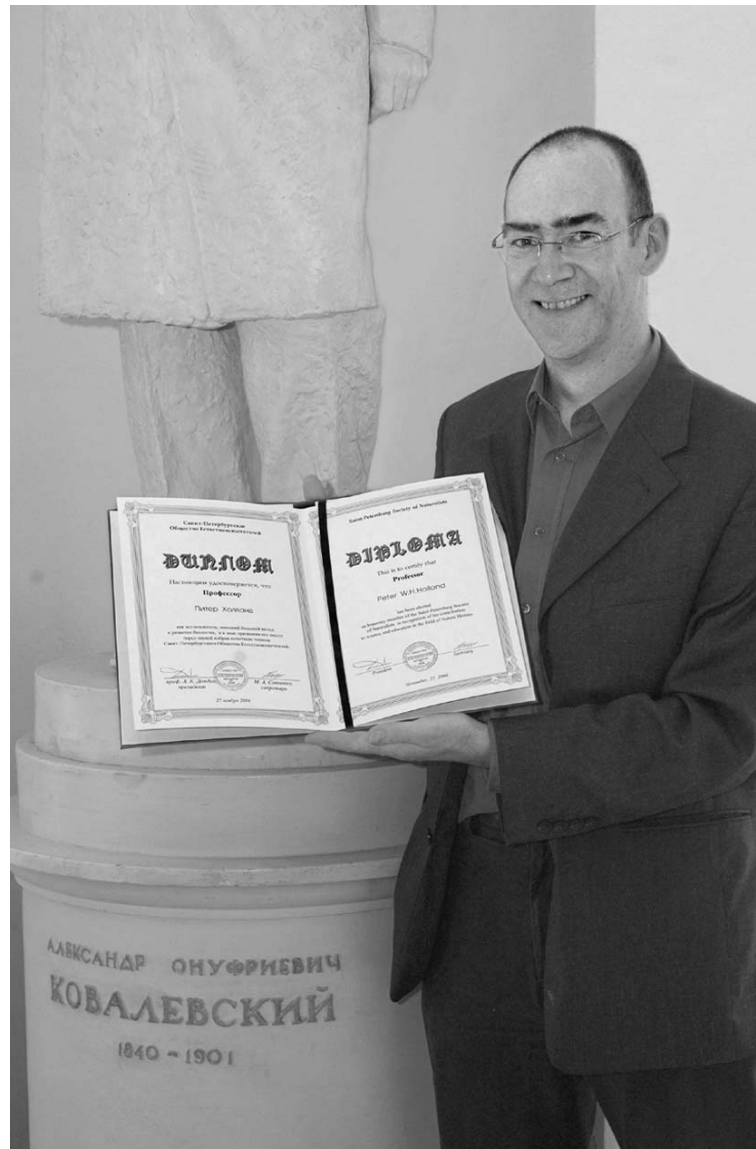


Рис. 1. Питер Холланд с дипломом о награждении медалью Ковалевского в 2007 г.

ции, необходимый для построения филогении. Используя ПЦР, Макс Телфорд, тогда аспирант лаборатории Питера, амплифицировал фрагменты генов рибосомной РНК, чтобы прояснить эти филогенетические отношения. Внимание этих исследователей было сосредоточено на щетинкочелюстных - загадочном типе планктонных червей, которых в то время относили ко вторичноротым и таким образом сближали с хордовыми. Однако полученные результаты свидетельствовали о том, что эти черви в действительности все же являются первичноротыми и, следовательно, лишь отдаленно родственны хордовыми. Этот вывод был позднее подтвержден более широким кругом доказательств (Telford, Holland, 1993, 1997; Matus et al., 2006).

Филогенетические отношения продолжают интересовать Питера до сих пор, о чем свидетельствуют его недавние исследования, посвященные таким загадочным и плохо изученным таксонам, как Strepsiptera, Hemichordata и Choanoflagellata (Rokas et al., 1999; Furlong, Holland, 2002; Philippe et al., 2004).

Однако главным вопросом исследований Питера того периода было установление времени и роли дупликации генов в эволюции хордовых. Сопоставление гомеобоксодержащих генов дрозофилы и позвоночных обнаружило, что в отличие от дрозофилы, у которой многие семейства гомеобоксодержащих генов, такие как *Msx* и *Engrailed*, представлены одним геном, у позвоночных они

имеют обычно две или более копий. Примерно за двадцать лет до этого Сусуми Оно высказал предположение о том, что при диверсификации позвоночных эффективную роль сыграла тетраплоидизация (Ohno, 1970). В соответствии с этой гипотезой одним из последствий тетраплоидизации у позвоночных должно быть большее число копий в большинстве семейств генов по сравнению с беспозвоночными. Питер и его группа начали исследовать эту проблему, используя для выявления многообразия ключевых семейств гомеобоксодержащих генов в геномах различных беспозвоночных ПЦР (Holland, Williams, 1990; Holland, 1991). Они сосредоточили внимание на таксонах беспозвоночных, которые наиболее близки позвоночным, а именно на головохордовых и первичнохордовых. По мере увеличения числа исследованных семейств генов становилось очевидным, что в отличие от позвоночных, которые обычно имеют множественные формы в каждом семействе генов, головохордовые и первичнохордовые всегда имеют лишь одну форму. Это привело Питера к предположению о том, что происхождение позвоночных совпало с широкой дубликацией генов и что вероятным путем появления добавочных генов были два раунда тетраплоидизации (Holland et al., 1994).

Эта гипотеза имеет фундаментальные последствия для понимания эволюции позвоночных и человека, поскольку она постулирует, что геном человека возник благодаря анцестральной полиплоидии и должен нести ее следы в виде обширных областей паралогий. Эта теория дает также четкое объяснение избыточности членов семейств генов, которая нередко обнаруживается при исследовании генного нокаута мышей (часто из-за отсутствия или смягчения ожидаемого негативного действия мутации). Горячо обсуждавшаяся в течение многих лет, эта гипотеза в настоящее время получила подтверждение благодаря сравнению геномов позвоночных и асцидии *Ciona intestinalis* (Dehal, Boore, 2005) и теперь служит ключевой при объяснении некоторых общих вопросов организации генома и числа генов у позвоночных.

В этот же период Питер начал, кроме того, более детальный анализ *Hox*-генов у ланцетника *Branchiostoma floridae*. В сотрудничестве с Николасом и Линдой Холланд из Океанографического института Скриппса, которые также проявили интерес к развитию ланцетника, была предпринята серия экспедиций на Тампа-бей (Флорида) с целью сбора зародышей ланцетника для изучения экспрессии генов. В 1992 г. они опубликовали результаты первого исследования *Hox*-генов ланцетника, выполненного с помощью метода гибридизации *in situ*, где показали локализованную экс-

прессию этих генов вдоль переднезадней оси (Holland et al., 1992).

В 1993 г. в эту работу включился Джорди Гарсиа-Фернандес, который начал длительный проект “прогулки” по *Hox*-кластеру ланцетника с клонированием всех последовательно расположенных генов. В 1994 г. исследование было завершено, а в статье, которая часто цитируется и по сей день (Garcia-Fernandez, Holland, 1994), опубликована схема расположения передних десяти *Hox*-генов ланцетника. Убедительная демонстрация уникальности кластера *Hox*-генов дала решающее доказательство древности кластерной природы этих генов и ясно показала, что множественные *Hox*-кластеры, обнаруженные в геномах позвоночных, являются характерными для позвоночных. На этот период пришлось также и начало исследований экспрессии других генов ланцетника, инициировавших разработку детальной молекулярной анатомии его развития и последующее переосмысление гомологий между ланцетником и позвоночными. Пожалуй, наиболее ярким примером этого является изучение гена *Otx* ланцетника, которое помогло установить гомологию между головным мозгом позвоночных и передней областью центральной нервной системы ланцетника (Williams, Holland, 1988).

Весной 1994 г. Питер совместно с Майклом Эйкемом, Филиппом Ингхэмом и Грегори Вреем разработал научную программу Конференции Британского общества биологии развития на тему “Эволюция механизмов развития”. Это была хорошо организованная и впечатляющая конференция, которая в значительной степени обозначила возвращение эволюционной биологии развития в основное русло научных исследований в Соединенном Королевстве. Ее результатом было издание приложения к журналу *Development*, которое пользовалось широкой популярностью (Akam et al., 1994) и привлекло многих студентов и молодых исследователей в эту быстро растущую область исследований.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕНОМИКА: ЛАНЦЕТНИК КАК МОДЕЛЬ

В 1995 г. Питер был назначен профессором зоологии в Университет Ридинга, где продолжил свои исследования эволюции кластеров *Hox*-генов у других типов гомеобоксодержащих генов. В 1998 г. его лаборатория сообщила об идентификации кластера *ParaHox*-генов у ланцетника (Brooke et al., 1998). Этот загадочный кластер генов является сестринским по отношению к *Hox*; оба они произошли от анцестрального “*Proto-Hox*”-кластера билатеральных животных путем дубликации в раннем периоде эволюции, до рас-

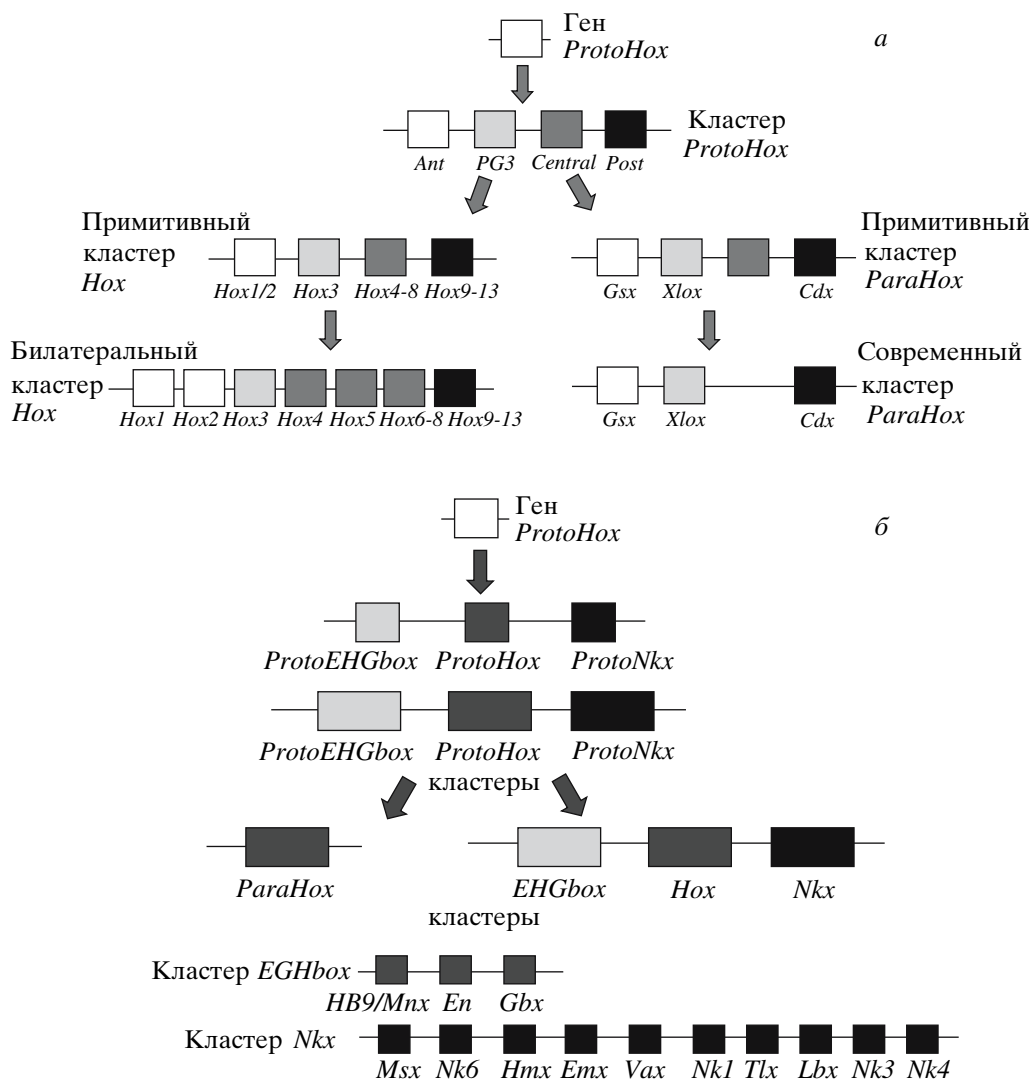


Рис. 2. Модели эволюции кластера гомеобоксодержащих генов у Metazoa.

а – модель эволюции кластеров генов *Hox* и *ParaHox* (Brooke et al., 1998). Предполагается, что единственный ген *ProtoHox* дуплицировался в тандеме, образовав четырехгенный кластер *ProtoHox*. Этот кластер затем дуплицировался с образованием примитивных кластеров *Hox* и *ParaHox*. Дальнейшие модификации связаны с потерей гена паралогичной группы *PG3* из кластера *ParaHox*, происхождением центрального гена *Hox* внутри кластера *Hox* и продолжающейся экспансии посредством тандемной дупликации кластера *Hox* (Ferrier, Holland, 2001). Вариации этой основной модели также согласуются с имеющимися данными (см., например: Garcia-Fernandez, 2005).

б – экспансия модели (*а*), включающая дополнительные гомеобоксодержащие гены класса *ANTP*, которые предположительно родственны связаны с генами *Hox* как часть мегакластера гомеобоксодержащих генов (Pollard, Holland, 2000). Единственный ген *ProtoHox* тандемно дуплицировался, дав начало предкам кластеров *EHGbox*, *Hox/ParaHox* и *Nkx*. Формирование каждого кластера связано с дальнейшими тандемными дупликациями, а кластеры *ParaHox* и *Hox* разделяются в результате дополнительной дупликации. Состав кластеров *EHGbox* и *Nkx* показан ниже: можно видеть вариации порядка генов и состава кластеров у разных видов.

пространения *Hox*-кластера у билатеральных (рис. 2, *а*).

Картирование гомеобоксодержащих генов *Nkx* ланцетника и человека также подтвердило древнее происхождение кластеризации гена *Nkx* (Luke et al., 2003). В дальнейшем, когда в результате успехов исследования геномов человека и животных стало возможным пангеномное картирование гомеобоксодержащих генов позвоноч-

ных, полученные данные были уточнены. Анализ этих генов оказался плодотворным. Большинство гомеобоксодержащих генов в первом приближении можно разделить на два больших класса: *Antennapedia*, или *ANTP*, который включает *Hox*, *ParaHox*, *Nkx* и другие, и *Paired*, или *PRD*. В отличие от генов класса *PRD*, которые, по-видимому, “разбросаны” по всему геному, большинство генов класса *ANTP* у отдаленного предка по-

звоночных находились в одной области. Питер и его коллеги назвали эту область кластером “Mega-homeobox” (рис. 2, б; Pollard, Holland, 2000). Оказалось, что большая часть гомеобоксодержащих генов *АНТР*-класса изначально возникла из единственного предкового гена этого класса в результате тандемной дупликации. Это касается происхождения и геномной организации гомеобоксодержащих генов у животных всех типов. В соответствии с присущей Питеру способностью применять молекулярные методики для решения эволюционных задач, он решил проверить эту гипотезу, используя флуоресцентную гибридизацию *in situ* на хромосомах ланцетника – подход, который в настоящее время широко используется в эволюционной геномике немодельных организмов (Castro, Holland, 2003).

СНОВА ОКСФОРД: МНОГООБРАЗИЕ, ДИВЕРГЕНЦИЯ И РАССЕЙВАНИЕ ГОМЕОБОКССОДЕРЖАЩИХ ГЕНОВ

В октябре 2002 г. Питер возвратился в Оксфордский университет в качестве Линакрского профессора зоологии – пост, который ранее занимали, в частности, Э.Р. Ланкестер и Э.С. Гудрич, исследования ланцетника которых внесли заметный вклад в наше понимание эволюции позвоночных (см., например: Lankester, 1889; Goodrich, 1930). Такие долгосрочные темы исследований, как дупликация и дивергенция генов, дупликация генома и гомеобоксодержащих генов, продолжают оставаться в центре внимания Холланда и в настоящее время. Постоянно расширяющийся перечень секвенированных геномов животных представляет собой богатый источник информации, готовый к употреблению. Окончание проекта по изучению генома человека позволило в основном идентифицировать и классифицировать все гомеобоксодержащие гены человека, и Питер вместе с сотрудниками возглавляемой им лаборатории эффективно участвовали в этом процессе (Booth, Holland, 2004, 2007). Завершение работ по изучению генома некоторых позвоночных, включая три вида лучеперых рыб, позволило детально исследовать более сложные вопросы дупликации, рассеяния и дивергенции генов. Большая часть лучеперых рыб, по-видимому, произошла от тетраплоидного предка, возникшего в результате еще одной, дополнительно к происшедшей в ранний период эволюции позвоночных, дупликации генома. Картирование результатов таких дополнительных удвоений показывает, как дупликация генома может разорвать древние кластеры генов, и демонстрирует некоторые механизмы формирования архитектуры генома ныне живущих видов (Mulley et al., 2006).

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ТЕМА: ГОМЕОБОКССОДЕРЖАЩИЕ ГЕНЫ И МНОГООБРАЗИЕ ЖИВОТНЫХ

В течение всей своей научной карьеры Питер оставался активным учителем и воспитателем молодых ученых. В настоящее время он участвует в обучении студентов всех трех курсов биологического отделения Оксфордского университета. Среди студентов, аспирантов и молодых исследователей, получивших докторскую степень, которые в то или иное время занимались в его лаборатории, многие теперь возглавляют свои собственные коллективы, работающие в области эволюционной биологии развития. Это в том числе Джорди Гарсиа-Фернандес, Макс Телфорд, Хироши Вада, Мартин Кон, Дэвид Феррье, Токихара Такахаши и автор этих строк.

Для Питера центральной проблемой всегда оставалось изучение гомеобоксодержащих генов, а его главным стремлением было желание понять эволюционное происхождение разнообразия животных, особенно среди хордовых. В его сердце живет настоящая страсть зоолога, понимающего историю объекта и желающего соединить старые вопросы и новые идеи с высокоразрешающим потенциалом новых методик. Совсем недавно Питер сыграл главную роль в осуществлении проекта по геному ланцетника, предпринятого Объединенным Институтом генома и недавно открытого для всеобщего доступа (<http://genome.jgi-psf.org/Braf11/Braf11.home.html>). Это достижение обещает полностью перенести биологию ланцетника в геномную эру. Мне кажется, что Александр Ковалевский одобрил бы это “восстановление” ланцетника и асцидий в качестве основных объектов исследований науки. Пожалуй, справедливо, что в 2006 г. медаль Ковалевского Санкт-Петербургского общества естествоиспытателей была присуждена ученому, который многие годы посвятил организмам, изучение которых дало международное признание самому Ковалевскому.

Хотелось бы выразить благодарность сотрудникам моей лаборатории, а также Дэвиду Феррье за обсуждение рукописи. Работа лаборатории поддерживается BBSRC и Королевским Обществом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Akam M., Holland P.W., Ingham P., Wray G. The evolution of developmental mechanisms // *Development*. Suppl. 1994.
- Booth H.A., Holland P.W. Eleven daughters of NANOG // *Genomics*. 2004. V. 84. P. 229–238.
- Booth H.A., Holland P.W. Annotation, nomenclature and evolution of four novel homeobox genes expressed in the human germ line // *Gene*. 2007. V. 387. P. 7–14.

- Brooke N.M., Garcia-Fernandez J., Holland P.W. The *ParaHox* gene cluster is an evolutionary sister of the *Hox* gene cluster // *Nature*. 1998. V. 392. P. 920–922.
- Carrasco A.E., McGinnis W., Gehring W.J., DeRobertis E.M. Cloning of a *X. laevis* gene expressed during early embryogenesis coding for a peptide region homologous to *Drosophila* homeotic genes // *Cell*. 1984. V. 37. P. 409–414.
- Castro L.F., Holland P.W. Chromosomal mapping of ANTP class homeobox genes in amphioxus: piecing together ancestral genomes // *Evol. Devel.* 2003. V. 5. P. 459–465.
- Dehal P., Boore J.L. Two rounds of whole genome duplication in the ancestral vertebrate // *PLoS Biol.* 2005. V. 3. P. 314.
- Ferrier D.E., Holland P.W. Ancient origin of the *Hox* gene cluster // *Nat. Rev. Genet.* 2001. V. 2. P. 33–38.
- Furlong R.F., Holland P.W. Bayesian phylogenetic analysis supports monophyly of ambulacraria and of cyclostomes // *Zool. Sci.* 2002. V. 19. P. 593–599.
- Garcia-Fernandez J. *Hox*, *ParaHox*, *ProtoHox*: facts and guesses // *Heredity*. 2005. V. 94. P. 145–152.
- Garcia-Fernandez J., Holland P.W. Archetypal organization of the amphioxus *Hox* gene cluster // *Nature*. 1994. V. 370. P. 563–566.
- Goodrich E.S. The development of the Club-shaped Gland in amphioxus // *Q. J. Microsc. Sci.* 1930. V. 74. P. 155–164.
- Holland P.W. Cloning and evolutionary analysis of *msh*-like homeobox genes from mouse, zebrafish and ascidian // *Gene*. 1991. V. 98. P. 253–257.
- Holland P.W.H., Hogan B.L. Phylogenetic distribution of *Antennapedia*-like homeoboxes // *Nature*. 1986. V. 321. P. 251–253.
- Holland P.W., Hogan B.L. Expression of homeobox genes during mouse development: a review // *Genes Devel.* 1988a. V. 2. P. 773–782.
- Holland P.W., Hogan B.L. Spatially restricted patterns of expression of the homeobox-containing gene *Hox 2.1*, during mouse embryogenesis // *Development*. 1988b. V. 102. P. 159–174.
- Holland P.W., Williams N.A. Conservation of engrailed-like homeobox sequences during vertebrate evolution // *FEBS Lett.* 1990. V. 277. P. 250–252.
- Holland P.W., Harper S.J., McVey J.H., Hogan B.L. *In vivo* expression of mRNA for the Ca⁺⁺-binding protein SPARC (osteonectin) revealed by *in situ* hybridization // *J. Cell. Biol.* 1987. V. 105. P. 473–482.
- Holland P.W., Holland L.Z., Williams N.A., Holland N.D. An amphioxus homeobox gene: sequence conservation, spatial expression during development and insights into vertebrate evolution // *Development*. 1992. V. 116. P. 653–661.
- Holland P.W., Garcia-Fernandez J., Williams N.A., Sidow A. Gene duplications and the origins of vertebrate development // *Ibid. Suppl.* 1994. P. 125–133.
- Kowalevsky A. Entwicklungsgeschichte der einfachen Ascidien // *Mem. l'Acad. St. Petersburg. Ser. 7.* 1866. Bd. 10. S. 1–19.
- Kowalevsky A.O. Die entwicklungsgeschichte des *Amphioxus lanceolatus* // *Ibid.* 1867. Bd. 11. S. 1–17.
- Kowalevsky A.O. Weitere studien über die Entwicklung der einfachen Ascidien // *Arch. Micr. Anat.* 1871. Bd. 7. S. 101–130.
- Krumlauf R., Holland P.W., McVey J.H., Hogan B.L. Developmental and spatial patterns of expression of the mouse homeobox gene, *Hox 2. 1* // *Development*. 1987. V. 99. P. 603–617.
- Lankester E.R. Contributions to the knowledge of *Amphioxus lanceolatus* Yarrell // *Q. J. Microsc. Sci.* 1889. V. 29. P. 365–408.
- Luke G.N., Castro L.F., McLay K. et al. Dispersal of NK homeobox gene clusters in amphioxus and humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. V. 100. P. 5292–5295.
- Matus D.Q., Copley R.R., Dunn C.W. et al. Broad taxon and gene sampling indicate that chaetognaths are protostomes // *Curr. Biol.* 2006. V. 16. P. R575–576.
- McGinnis W., Garber R.L., Wirz J. et al. A homologous protein-coding sequence in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans // *Cell*. 1984a. V. 37. P. 403–408.
- McGinnis W., Levine M.S., Hafen E. et al. A conserved DNA sequence in homeotic genes of the *Drosophila Antennapedia* and bithorax complexes // *Nature*. 1984b. V. 308. P. 428–433.
- Mikhailov A.T., Gilbert S.F. From development to evolution: the re-establishment of the “Alexander Kowalevsky Medal” // *Int. J. Devel. Biol.* 2002. V. 46. P. 693–698.
- Mulley J.F., Chiu C.H., Holland P.W. Breakup of a homeobox cluster after genome duplication in teleosts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. V. 103. P. 10369–10372.
- Ohno S. Evolution by gene duplication. N.Y.: Springer-Verlag, 1970.
- Philippe H., Snell E.A., Baptiste E. et al. Phylogenomics of eukaryotes: impact of missing data on large alignments // *Mol. Biol. Evol.* 2004. V. 21. P. 1740–1752.
- Pollard S.L., Holland P.W. Evidence for 14 homeobox gene clusters in human genome ancestry // *Curr. Biol.* 2000. V. 10. P. 1059–1062.
- Rokas A., Kathirithamby J., Holland P.W. Intron insertion as a phylogenetic character: the engrailed homeobox of *Strepsiptera* does not indicate affinity with *Diptera* // *Insect. Mol. Biol.* 1999. V. 8. P. 527–530.
- Scott M., Weiner A.J. Structural relationships among genes that control development: sequence homology between the *Antennapedia*, *Ultrabithorax*, and *fushi-tarazu* loci of *Drosophila* // *PNAS*. 1984. V. 81. P. 4115–4119.
- Telford M.J., Holland P.W. The phylogenetic affinities of the chaetognaths: a molecular analysis // *Mol. Biol. Evol.* 1993. V. 10. P. 660–676.
- Telford M.J., Holland P.W. Evolution of 28S ribosomal DNA in chaetognaths: duplicate genes and molecular phylogeny // *J. Mol. Evol.* 1997. V. 44. P. 135–144.
- Williams N.A., Holland P.W.H. Old head on young shoulders // *Nature*. 1988. V. 383. P. 490.

Peter Holland, Homeobox Genes, and the Developmental Basis of Animal Diversity

S. M. Shimeld

*Department of Zoology, University of Oxford, South Parks Road, Oxford, OX1 3PS United Kingdom
e-mail: sebastian.shimeld@zoo.ox.ac.uk*

Abstract—In 1867 Alexander Kowalevsky published an account of the development of the cephalochordate *Amphioxus lanceolatus* (now known as *Branchiostoma lanceolatum*) (Kowalevsky, 1867). Together with his study of the development of urochordates (Kowalevsky, 1866; 1871), this introduced a new way of thinking about the relationship between the evolution and development of animals, and established the basis for long-standing theories of the evolutionary origin of vertebrates. Some one hundred and fifty years later, cephalochordates and urochordates are again in the spotlight, as molecular biology and genome sequencing promise further revelations about the origin of vertebrates. The work of the 2006 Kowalevsky Medal winner, Peter Holland (Fig. 1), has played a central role in their reinstatement (see Mikhailov and Gilbert (2002) for more details of the history of the Kowalevsky Medal). Here, I profile Peter Holland's contribution to the rebirth of Evolutionary Developmental Biology in general and the study of homeobox genes and vertebrate origins in particular.

Key words: evolution, *Hox* genes, lancelet, history of science.