



HAL
open science

Considérations sur l'histoire naturelle des Ranunculales

Laetitia Carrive

► **To cite this version:**

Laetitia Carrive. Considérations sur l'histoire naturelle des Ranunculales. Botanique. Université Paris Saclay (COmUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLS177 . tel-02276988

HAL Id: tel-02276988

<https://theses.hal.science/tel-02276988>

Submitted on 3 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Considérations sur l'histoire naturelle des Ranunculales

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°567 : Sciences du végétal,
du gène à l'écosystème (SDV)
Spécialité de doctorat : Biologie

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 05 juillet 2019, par

Laetitia Carrive

Composition du Jury :

Catherine Damerval Directrice de recherche, CNRS (- UMR 320 GQE)	Présidente du jury
Julien Bachelier Professeur, Freie Universität Berlin (- Institute of Biology)	Rapporteur
Thomas Haevermans Maître de conférences, MNHN (- UMR 7205 ISYEB)	Rapporteur
Jean-Yves Dubuisson Professeur, SU (-UMR 7205 ISYEB)	Examineur
Sophie Nadot Professeure, U-PSud (- UMR 8079 ESE)	Directrice de thèse



« *Le commencement* sera d'admirer tout, même les choses les plus communes.

Le milieu, d'écrire ce que l'on a bien vu et ce qui est d'utilité.

La fin est de rendre les œuvres de la Nature avec autant de soin qu'un autre. »

Linné, *Philosophie Botanique*, 1788

AVANT-PROPOS

J'ai commencé ma thèse au laboratoire Écologie, Systématique et Évolution (ESE), dans l'équipe EVA, en octobre 2014 après avoir passé le concours de l'école doctorale Sciences du Végétal, juste après mon master. Le sujet était « Diversification et évolution florale des Annonaceae » et devait être dirigé par Hervé Sauquet, avec qui j'avais effectué mes stages de master, et Thomas Couvreur, de l'Institut de recherche pour le développement. J'ai passé les premiers mois de ma thèse à extraire l'ADN et séquencer une quarantaine d'espèces d'Annonaceae avec des technologies de séquençage à haut débit. Au début de la phase de mon projet qui consistait à assembler leurs génomes chloroplastiques, un problème de santé important m'a contraint à partir en arrêt de travail plusieurs mois. J'ai repris ensuite ma thèse sans aucun doute beaucoup trop tôt et avant d'être suffisamment soignée. Au bout de cinq à six mois de reprise, il est apparu que mon état de santé ne me permettait pas de continuer dans de bonnes conditions et qu'il était devenu quasiment impossible pour Hervé d'encadrer mon travail.

Nous avons donc décidé, en septembre 2016, d'un commun accord entre Hervé, Sophie Nadot, moi-même et Jacqui Shykoff, directrice de l'école doctorale, d'un changement d'orientation de ma thèse après que j'ai demandé une année de césure à l'université. Sophie a très généreusement proposé de devenir ma directrice s'il m'était possible de reprendre à nouveau un travail de thèse. Cette année de césure m'a effectivement permis de me soigner correctement.

Au cours de cette année, Hervé a obtenu un poste au Jardin Botanique Royal de Sydney, il était impensable de continuer à travailler sur les Annonaceae sans son expertise et donc nous avons décidé de changer radicalement de projet. Nous avons commencé à réfléchir avec Sophie quelques mois avant ma reprise. Il fallait un projet réalisable en 18 mois, soit le temps qu'il restait sur mon contrat doctoral. Se lancer dans un travail nécessitant du terrain, des expériences ou quelque travail de laboratoire que ce soit a donc été exclu d'office. Parallèlement, un ancien camarade de sorties naturalistes et ami, Boris Domenech, avait commencé à travailler avec Sophie sur l'évolution florale des Ranunculaceae lors d'un stage de diplôme d'études supérieures à la suite de son master. À la fin de son année de DES, il a obtenu une bourse de thèse à l'université de Montréal pour travailler sur la famille des Fabaceae. Il est donc parti de l'ESE en laissant un jeu de données de traits floraux sur les Ranunculaceae en sachant qu'il n'aurait pas la possibilité de le publier pendant la durée de sa thèse. Nous avons donc décidé d'utiliser ce jeu de données comme point de départ de mon projet.

J'ai repris ma thèse avec en tête l'idée d'aborder l'évolution florale à l'échelle de toutes les Ranunculales en septembre 2017 (j'avais déjà travaillé sur les Papaveraceae au cours d'un stage de licence avec Hervé et je connaissais donc déjà partiellement l'ordre). Il a été convenu avec mon comité de thèse de me concentrer sur l'évolution florale et d'y ajouter, si j'avais le temps, un autre chapitre plus petit. J'étais très curieuse et enthousiaste de la diversité des toxines produites par ces plantes, et j'ai eu la chance qu'on me laisse la liberté d'explorer cette piste, notamment grâce à l'encadrement d'un stage de master 1, stage effectué par Karina Gonçalves sur les Ranunculaceae.

J'ai été à nouveau interrompue entre août et novembre 2018, cette fois pour des raisons administratives et juridiques. C'est grâce à l'obstination de Sophie auprès des services de l'université que j'ai pu être réembauchée pour terminer les six derniers mois de mon contrat doctoral originel.

Le travail présenté ici est donc le fruit de dix-huit mois de recherches, rendues possibles par le soutien moral, scientifique et administratif de beaucoup de personnes, principalement (mais pas uniquement) Sophie, Jacqui et Jane Leconte, qui dirige l'ESE et m'a toujours laissé la porte du laboratoire ouverte. Rien n'aurait pu aboutir sans le travail préalable effectué par Boris et Karina.

Les données de séquençage que j'ai produites sur les Annonaceae sont désormais dans les mains de Thomas Couvreur et devraient être valorisées dans le futur par une publication dont il sera l'initiateur. Il me paraissait difficile et incohérent de les inclure ici.

REMERCIEMENTS

Comme ma thèse a duré très longtemps et a été pleine de rebondissements, j'ai eu la chance d'interagir avec beaucoup de gens, aussi je voudrais remercier en premier toutes celles et tous ceux qui auront la patience de lire toute cette section. Je souhaite remercier :

🌸 Sophie, tu as toujours su t'adapter, trouver des solutions intelligentes, des mots justes, une parabole sur les œufs au plat et un savant mélange de gentillesse et d'encouragements quand tout ne se passait pas comme prévu, et dans les moments difficiles de la rédaction. Merci d'avoir accepté d'encadrer une "thèse télescopée" (comme tu disais) avec autant de délicatesse, de générosité et d'opiniâtreté quand il s'est agi de plaider ma cause auprès de l'administration. Merci surtout d'avoir partagé ton enthousiasme scientifique et ta passion pour les fleurs. Je suis très admirative de ta manière de m'avoir encadrée.

🌸 Jacqui pour ta franchise et tes conseils. Ta curiosité scientifique et culinaire est une grande source d'inspiration.

🌸 Jane, pour ta manière si humaine et attentive de diriger ce laboratoire.

🌸 Hervé, chaleureusement, pour m'avoir pris sous ton aile quand j'étais toute jeune étudiante, pour m'avoir appris et formée à la botanique dans tout ce qu'elle a de passionnant, et pour m'avoir donné l'opportunité de participer à la grande aventure eFLOWER. Merci d'avoir été honnête, franc et impliqué. J'espère que nos chemins continueront à se croiser.

🌸 Toute l'équipe Évolution des angiospermes, pour m'avoir accueillie avec autant de bienveillance. Vous rendez sympathique toutes les réunions, même sur les sujets les plus ennuyeux.

🌸 Béatrice, c'était très agréable de partager ce bureau avec toi. Merci pour ta discrétion sur les sujets personnels et pour ta sympathie.

🌸 Jean-Yves, pour m'avoir écoutée, guidée et rassurée avec gentillesse et humour quand tout s'est écroulé autour de moi. Merci aussi d'avoir accepté de participer à mon comité et, une fois de plus, d'évaluer mon travail.

🌸 Les autres membres de mon jury de thèse, Catherine Damerval, Julien Bachelier et Thomas Haevermans. Merci en particulier à Julien et Thomas d'avoir accepté de rapporter ma thèse. Et merci à Catherine pour ta compagnie en Irlande avec Sophie.

🌸 Boris, de tout mon cœur. Tu es et tu resteras mon grand-frère de la botanique, depuis mes premières sorties Timarcha jusqu'au moment où tu t'es tourné vers moi pour relire des bouts de ta propre thèse, en passant par les pauses café à l'ESE. Je n'aurais

jamais pu finir ma thèse sans ton travail et sans ton soutien, même de l'autre côté de la mare.

🌿 Karina, pour ton travail d'une très grande qualité, d'une très grande rigueur et d'une très grande finesse. J'ai adoré encadrer ton stage et je te souhaite de réussir tout ce que tu vas entreprendre.

🌿 Pierre Champy, pour avoir accepté de prendre le temps de rencontrer une thésarde en botanique qui n'y connaît rien en chimie et veut bosser sur des poisons. J'espère que cette collaboration aboutira à un article intéressant.

🌿 Dmitry Sokoloff, for it was a great pleasure to have you in our lab last year, and to grab some pieces of your immense knowledge of plants. I feel a great pride in being able to collaborate with you.

🌿 Les collègues ranunculacéistes du muséum, Florian Jabbour, Thierry Deroin, Felipe Espinosa et Julie Zalko. C'est toujours un plaisir de vous voir et de parler de fleurs. Merci Florian d'avoir participé à mon comité de thèse et de m'avoir permis de faire du MEB avec un de mes stagiaires.

🌿 Laure Civeyrel, pour avoir accepté de participer à mon comité de thèse. J'espère un jour pouvoir finir le travail sur *Artemisia*.

🌿 L'ancien groupe Diversification des angiospermes : Julien, Stefan, Élisabeth et Qian, le temps avec vous a été un moment de grande émulation scientifique. Plus particulièrement merci Julien pour ta sympathie et ta pédagogie lors de mes stages de master, pour tes conseils avisés et le partage de tes expériences plus tard, et merci pour ce script. Merci à Stefan pour ta compagnie à la paillasse et au bar.

🌿 La Société Française de Systématique et l'équipe pédagogique du master SEP, en particulier Véronique et René, c'est toujours un plaisir de vous voir. Merci pour votre investissement auprès de vos anciens étudiants.

🌿 Les personnes avec qui j'ai eu la chance de pouvoir discuter et qui ont fait avancer mes réflexions sur l'évolution des poisons : Nina Rønsted et son équipe copenhagoise, en particulier Louise, Madeleine et Chris ; ainsi que Nicolas Puillandre.

🌿 Martine pour ton aide précieuse pour toutes sortes de questions, ainsi que Qian, Emmanuelle, Stéphanie, Paola et tout le reste de l'ESE pour m'avoir accueillie pendant si longtemps avec le sourire et sans jamais d'indiscrétions.

🌿 Alexandra Elbakyan pour son combat pour rendre la science libre et accessible.

🌿 Tous les Timarchiens et Timarchiennes, en tête desquels-les Catherine, Paul et Romain. Vous formez une communauté passionnante, accueillante, et, au final, tout mon chemin universitaire jusqu'à maintenant à commencer à se dérouler quand j'ai frappé à la porte du vieux local de Jussieu.

🌿 Vincent Verroust, pour les inspirations ethnobotaniques et ta superbe initiative qu'est la SPF.

🌱 Mes groupes-sœurs et groupes-frères, et nos sympathisants, pour avoir inventé et formalisé une nouvelle manière de faire la fête en célébrant nos passions, pour créer un environnement scientifique d'une grande richesse, pour être attentives et attentifs aux autres à tout instant, pour être un espace exutoire qui permet d'exprimer toute notre arrangeoyade, pour être, comme le dit Raphy, une seconde famille. Les poissons n'existent pas. Merci au passage à Sylvain et Soizic, du Korrigan, c'est grâce à vous que nos amitiés sont aussi bien entretenues.

🌱 Celles et ceux de mes amis qui se sont occupé de moi et font que maintenant la vie est captivante (par ordre alphabétique) : Alix, César, Charlène, Clarac, Dimitri, Donald, Lucas, Malcolm, Mathilde, Morgane, Ninon, Paul, Sovanna, les Faisans et d'autres que j'oublie. Thanks Irene for allowing me to stay in Copenhagen. Dothilde, merci pour l'intimité que vous partagez avec nous, dans les grosses galères comme sous le parasol. Paul, merci pour ton écoute et la finesse de tes remarques lors de nos conversations.

🌱 Cyril, pour ta confiance aveugle en moi et en mes forces, ta fidélité et ta loyauté. Tu as toujours su me booster. THIS IS A GROOVE ATTACK.

🌱 Ma famille proche, pour leur soutien indéfectible. Lulu, pour tes encouragements permanents. Maman, pour m'avoir appris à regarder la beauté de la Nature depuis toute petite, et avoir pris soin de moi avec une tendresse et une attention infinies. Papa, pour m'avoir donné le goût de la logique et de la conversation, et pour tous tes aphorismes qui m'ont toujours aidée à surmonter mes difficultés. Lili, pour la pertinence de tes remarques et la sincérité de tes questions. Agnès, pour cette relation de complicité, d'admiration, de respect et d'amitié que tu entretiens avec moi avec autant de douceur et d'intelligence. Je te kiffe sista 😊 Et bisous à Clément, que je kiffe également 😊

🌱 Nico, tu as coloré ma vie de mille couleurs flamboyantes, excitantes, palpitantes et émouvantes. La longue conversation sans fin qu'est notre histoire est une source constante de réflexions et d'inspirations qui ont beaucoup contribué à mon travail de thèse (et à ma vie en général, aussi). Merci de partager autant d'aventures avec moi, avec autant de *childish enthusiasm*. Plus formellement (genre, niveau de formel : polo bleu foncé), merci pour ton aide pour la Figure 5 du chapitre 1 et la Figure 5 du chapitre 2. Et pour avoir fait les courses et le ménage pendant les semaines de rédaction. Et t'être occupé de mon chat.

Enfin, c'est grâce à toutes les personnes citées ici que j'ai pu arriver jusqu'à l'écriture de ces lignes. Malheureusement, beaucoup de thésardes et de thésards souffrent au sein du monde académique et ne sont pas aussi bien entourés. Mieux les acteurs de ce monde seront informés et plus la quantité extraordinaire de troubles anxio-dépressifs dans le milieu de la recherche baissera. Je profite donc de cet espace de liberté pour mettre une pincée de politique et une référence biblio de plus : Levecque, K., Anseel, F., De Beuckelaer, A., Van der Heyden, J., & Gisle, L. (2017). *Work organization and mental health problems in PhD students*. *Research Policy*, 46(4), 868-879.

SOMMAIRE

	1
INTRODUCTION	1
L'HISTOIRE NATURELLE	1
PLACE DES RANUNCULALES DANS LES CLASSIFICATIONS	2
<i>Circonscription de l'ordre et classifications</i>	2
<i>Phylogénie</i>	4
<i>Rôle dans les théories sur l'origine des angiospermes</i>	6
ÉTAT DE L'ART BOTANIQUE	7
<i>Paléobotanique</i>	7
<i>Datation moléculaire</i>	8
<i>Biogéographie et écologie</i>	8
<i>Morphologie</i>	9
<i>Développement floral</i>	11
<i>Evo-devo</i>	12
<i>Phytochimie</i>	13
<i>Anthropologie</i>	13
PROBLEMATIQUE	15
PLAN DE LA THESE	16
	17
CHAPITRE I	17
ÉVOLUTION FLORALE	17
TRADUCTION DU RESUME EN FRANÇAIS	17
MANUSCRIT	18
ANCESTRAL STATE RECONSTRUCTION HELPS TO UNDERSTAND FLORAL EVOLUTION IN RANUNCULALES	18
<i>Authors</i>	18
<i>Keywords</i>	19
<i>Abstract</i>	19
<i>Introduction</i>	20
<i>Materials and methods</i>	23
<i>Results</i>	26
<i>Discussion</i>	36

<i>Conclusion</i>	53
<i>Acknowledgments</i>	53
<i>Supplementary Material</i>	54
	55
CHAPITRE II	55
ÉVOLUTION DES TOXINES	55
INTRODUCTION	55
<i>Diversité chimique et fonctions écologiques des métabolites secondaires</i>	56
<i>Histoire de l'utilisation des caractères phytochimiques dans les classifications</i>	58
<i>Distribution phylogénétique des métabolites secondaires</i>	62
<i>Questions et Stratégie</i>	64
MATERIEL ET METHODES	64
<i>Données phytochimiques</i>	64
<i>Échantillonnage taxonomique</i>	65
<i>Cadre phylogénétique</i>	66
<i>Codage</i>	66
<i>Reconstructions d'états ancestraux</i>	67
<i>Signal phylogénétique</i>	68
RESULTATS	69
<i>Structure des données</i>	69
<i>Reconstructions d'états ancestraux</i>	70
<i>Signal phylogénétique</i>	71
DISCUSSION	78
<i>Remarques et critiques méthodologiques</i>	78
<i>L'absence et l'homologie</i>	81
<i>rôles écologiques et évolutifs des métabolites secondaires</i>	86
<i>Perspectives à court terme</i>	90
<i>Perspectives générales</i>	91
CONCLUSION	92
	95
DISCUSSION	95
FLEURS ET TOXINES, MEMES QUESTIONS ?	95
<i>Remarques méthodologiques</i>	95
<i>Évolution florale</i>	98
<i>Évolution métabolique</i>	98

CREUSER L'ADAPTATION	98
<i>Autres hypothèses de traits adaptatifs</i>	100
<i>Études de fitness</i>	101
<i>Méthodes phylogénétiques comparatives</i>	101
	105
CONCLUSION	105
REFERENCES	108
ANNEXE A L'INTRODUCTION	120
ANNEXES AU CHAPITRE 1	130
S1. TAXONOMIC SAMPLING.	130
S2. BAYESIAN UNCONSTRAINED CONSENSUS TREE.	134
S3. MORPHOLOGICAL MATRIX	136
S4. SOURCES OF MORPHOLOGICAL DATA	158
S5. EXPLANATIONS ON THE RJMCMC RESULTS	162
S6. PARSIMONY RESULTS.	163
S7. ANCESTRAL STATES RECONSTRUCTIONS FOR THE KEY NODES	171
ANNEXES AU CHAPITRE II	178
ANNEXE 1 – SCRIPT DE LITERATURE MINING	178
ANNEXE 2 – LISTE DES GENRES RECHERCHES	182
ANNEXE 3 – LISTE DES ESPECES ET MOLECULES	186
ANNEXE 4 – REFERENCES DE L'ANNEXE 2	227
ANNEXE 5 – RESULTATS DE LA RECHERCHE ET LISTE DES ALCALOÏDES	258
ANNEXE 6 – MATRICE DE CARACTERES	283

INTRODUCTION



L'HISTOIRE NATURELLE

La thèse de doctorat d'Augustin Pyramus de Candolle, publiée en 1804, commence par :

« On dit depuis longtemps qu'une science est l'art de deviner ou de prédire. [...] Cette faculté de déterminer l'inconnu par le connu, semble l'apanage des études où l'on procède toujours pas les relations d'effets et de causes, et c'est chez elles qu'elle s'est d'abord développée : on s'est aperçus plus tard que cette même faculté peut exister dans les sciences qui, comme l'histoire naturelle, semblent n'être qu'une réunion de faits isolés. »

Ainsi, à la charnière du XVIII^e et du XIX^e siècle, l'histoire naturelle devient une science capable de produire un discours cohérent et construit sur le monde, de faire des liens entre des observations variées, de comprendre ce qui unit les êtres vivants et ce qui les différencie en même temps. L'histoire naturelle se donne pour but d'expliquer et d'ordonner la diversité des choses de la nature. Aujourd'hui, cette science s'est modernisée et le terme est revendiqué par des institutions et organismes qui défendent la protection de la nature contre les changements climatiques d'origine anthropiques, qui la menacent lourdement. Par exemple, le Manifeste du Muséum national d'histoire naturelle, *Quel futur sans nature ?* (David and Taquet 2017) donne la définition suivante :

« L'histoire naturelle, source de connaissances, observe et compare toutes les composantes du monde minéral, végétal et animal, ainsi que la diversité humaine dans ces dimensions biologiques et sociales. Elle a pour rôle d'identifier et de conserver tous les objets de référence constituant le grand « dictionnaire de la

nature ». Elle est désormais impliquée dans l'étude de tous les niveaux d'organisation de la matière, de la Terre aux corps célestes, des minéraux aux roches, des génomes aux cellules, des organismes aux écosystèmes. Elle utilise à cette fin les techniques les plus avancées et les plus performantes. »

La Botanique a effectivement bénéficié d'immenses progrès techniques (et théoriques) depuis sa naissance. Des méthodes inconnues de Candolle, comme la méthode cladistique, le séquençage d'ADN, les analyses informatisées, la recherche automatique de données, les statistiques bayésiennes, permettent de continuer à écrire cette histoire.

Dans notre cas, l'histoire naturelle a commencé à être écrite il y a fort longtemps, car l'ordre des Ranunculales contient des plantes très communes et familières, comme les boutons d'or, les anémones, les fumeterres et les coquelicots. Ces plantes ont suscité l'intérêt de générations de botanistes et chaque production employant une nouvelle méthode a permis d'enrichir notre connaissance de l'histoire de ces plantes.

Ainsi, ce travail a été produit dans le cadre d'une discipline académique porteuse d'une histoire riche et ancienne, et sur un taxon étudié depuis au moins trois siècles. Ce titre a donc été choisi pour modestement inscrire cette thèse dans une continuité historique avec les travaux précédents et rendre hommage à tous les botanistes qui se sont penchés sur ces fleurs.

PLACE DES RANUNCULALES DANS LES CLASSIFICATIONS

CIRCONSCRIPTION DE L'ORDRE ET CLASSIFICATIONS

Les Ranunculales sont un ordre de plantes à fleurs composé de sept familles de richesse spécifique très inégale : les Ranunculaceae L. (2500 espèces), les Papaveraceae JUSSIEU (820), les Berberidaceae JUSSIEU (700 espèces), les Menispermaceae JUSSIEU (440 espèces), les Lardizabalaceae R. BROWN (40 espèces), les Circaeasteraceae HUTCHINSON (2 espèces) et les Eupteleaceae K. WILHELM (2 espèces) (APweb, Stevens 2001 pour le nombre d'espèces estimé). Leur circonscription est stable depuis l'APG I (Angiosperm Phylogeny Group 1998) et leur classification interne date de 2009 (Wang *et al.* 2009). Un exemple de représentant de chacune de ces familles est présenté en Figure 1.

La présence en Europe de nombreuses Ranunculales fait qu'elles furent intégrées aux toutes premières classifications scientifiques, issues de l'Europe au sens large. Un bref

historique de leur circonscription et de leur classification permettra d'asseoir les discussions suivantes sur l'évolution de ce groupe.

Dans le *Species plantarum* (Linné 1753), Linné place toutes les Ranunculales actuelles dans les Polyandra (groupe des plantes à étamines nombreuses), dans différentes divisions. Les Berberidaceae et Papaveraceae connues à l'époque (comme *Chelidonium*, *Podophyllum*, *Papaver*, *Argemone*, *Caulophyllum*) dans Monogynia, les *Delphinium* et *Aconitum* dans les Trigynia, *Aquilegia* et *Nigella* dans les Pentagynia et les autres Ranunculaceae dans les Polygynia (*Anemone*, *Clematis*, *Thalictrum*, *Adonis*, *Ranunculus*, *Trollius*, *Isopyrum*, *Helleborus* et *Caltha*). Il regroupe donc bien les Ranunculales ensemble, aux côtés des magnolias, des annonnes, des cistes et des mimosas, sur la base de leurs étamines nombreuses. Antoine-Laurent de Jussieu place également dans le *Genera plantarum* (Jussieu and Jussieu 1789) les Ranunculaceae, Menispermaceae et Papaveraceae dans la même classe (XIII, des Dicotyledones Polypetalae).

Le système post-publication de l'*Origine des espèces* (Darwin 1859), qui est d'une certaine façon « phylogénétique » d'Engler (Engler 1881) introduit les « Ranales », qui

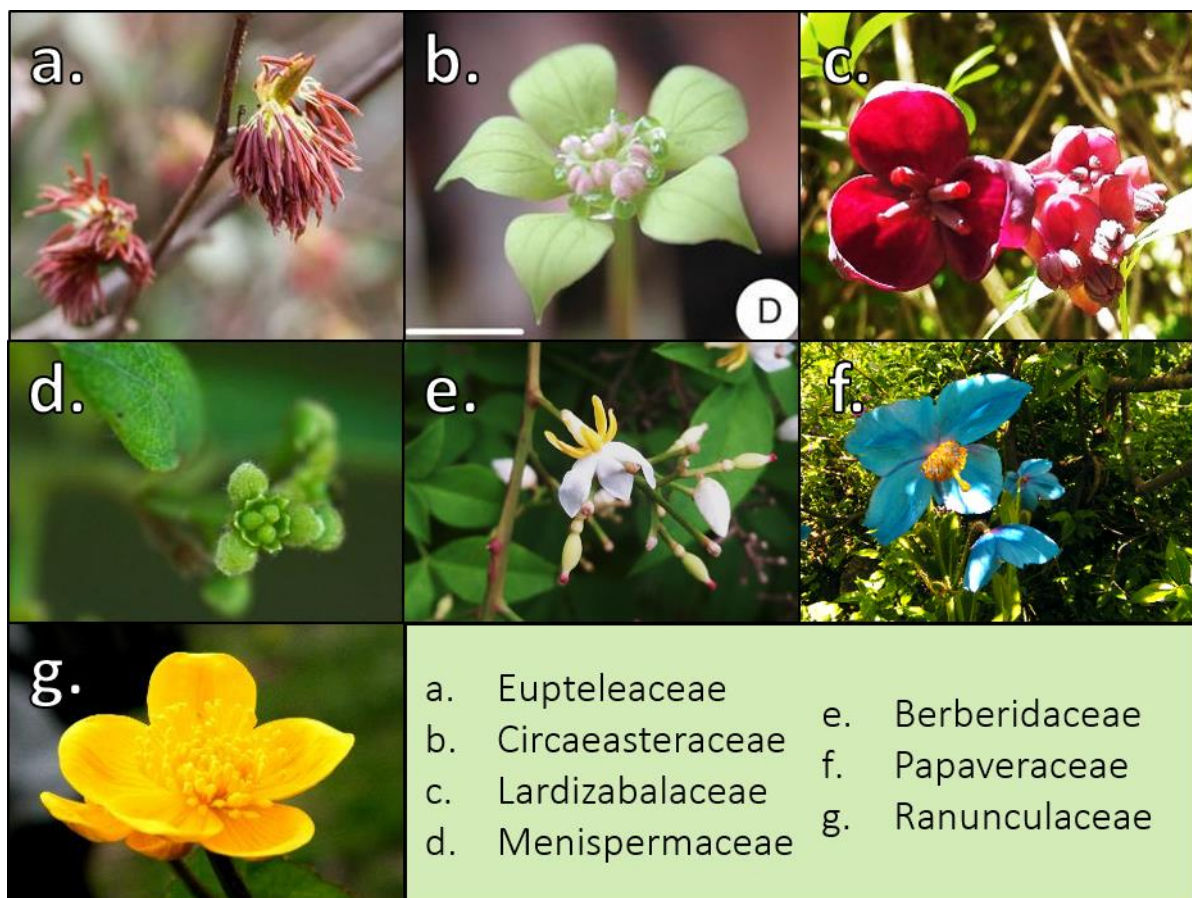


Figure 1 : Exemple de représentant de chaque famille de Ranunculales. a. *Euptelea polyandra*, (source : EOL). b. *Kingdonia uniflora*, (source : Wang et al., 2012). c. *Akebia quinata*, (source : Laetitia Carrive). d. *Manispermum canadense*, (source : EOL). e. *Nandina domestica*, (source : Laetitia Carrive). f. *Meconopsis grandis*, (source : Laetitia Carrive). g. *Caltha palustris*, (source : Laetitia Carrive).

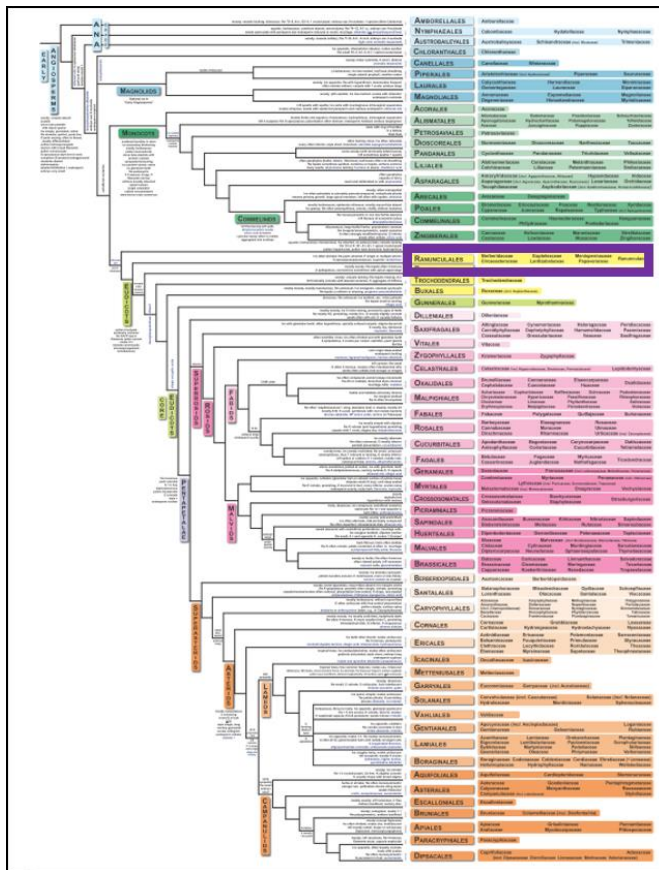


Figure 2 : Position des Ranunculales (encadré violet) dans la classification des angiospermes APG IV (2016).

1903), Ranunculales (Cronquist, 1981), Ranunculiflorae (Kubitzki 1995), Ranunculaneae (Endress 1995), Ranunculidae (Takhtajan, 1997). C'est finalement Ranunculales qui est resté, en accord avec le Code international de nomenclature botanique¹.

Elles sont désormais placées dans les Eudicotyledoneae. La Figure 2 montre leur position dans l'arbre représentant la classification APG IV (Angiosperm Phylogeny Group 2016) produite par l'*Angiosperm Phylogeny Group*, un consortium de chercheurs qui s'est donné pour mission depuis 1997 de produire régulièrement une classification phylogénétique consensuelle des plantes à fleurs.

PHYLOGENIE

La position phylogénétique des Ranunculales est stable depuis les premières phylogénies moléculaires. Elles seraient le groupe-frère des autres eudicotylédones. Les relations interfamiliales présentent néanmoins toujours quelques zones d'ombre,

¹ Comme le dit d'ailleurs Cronquist (1981, traduction libre) ; « L'argumentaire pour utiliser l'orthographe Ranunculales à la place de la forme plus familière Ranales est simple. Le nom est basé sur *Ranunculus*, pas sur *Rana*, qui est une grenouille. »

contiennent les Ranunculales (sauf les Papaveraceae), Nymphaeaceae et Magnoliidae actuelles.

La circonscription et la classification des Ranunculales dans les grands systèmes du XX^e siècle ont été synthétisées par Wang *et al.* (2009). Il n'y a que peu de différences entre les classifications de Cronquist (1981a), Kubitzki (1993) et de Takhtajân (1997), principalement des variations au niveau des rangs attribués à certains taxons. Il est à noter que les pivoines (Paeoniaceae) ont été régulièrement incluses puis sorties des Ranunculales, à cause de leur morphologie florale semblable.

Plusieurs noms ont été utilisés pour nommer ce taxon, pas toujours au rang d'ordre : Ranales (Engler

notamment concernant la position relative des Papaveraceae et des Eupteleaceae (synthétisé dans Wang *et al.* 2009). Les Eupteleaceae représentent un enjeu important pour l'étude de l'évolution florale car, ces plantes n'ayant pas de périanthe, leur position phylogénétique influence grandement les reconstructions d'états ancestraux en parcimonie. La phylogénie la plus récente des Ranunculales s'appuie sur des données de transcriptomique et, malgré cela, une incertitude demeure quant à l'identité du groupe frère des autres familles, entre Papaveraceae et Eupteleaceae (Lane *et al.* 2018).

Les relations infrafamiliales ne sont pas bien compliquées pour les deux familles ne comptant que deux espèces. Pour quatre autres familles, des phylogénies sont régulièrement produites et les relations semblent stables. Nous citerons par exemple (Hoot *et al.* 2015; Sauquet *et al.* 2015) chez les Papaveraceae, (Kim *et al.* 2004) chez les Berberidaceae, (del Ortiz *et al.* 2016) chez les Menispermaceae, et (Wang *et al.* 2002) chez les Lardizabalaceae.

En revanche, les relations à l'intérieur des Ranunculaceae ont toujours été problématiques. La famille a été construite à l'ère préphylogénétique selon le principe de « famille par enchaînement » (Mangenot 1973). La Figure 3 illustre ce principe (Bonnier and Douin 1990). Cette construction en groupes apparentés de proche en proche est impossible à transformer directement en structure hiérarchique, comme le voudraient les classifications phylogénétiques. Les phylogénies moléculaires ont longtemps buté sur cette famille, en témoignent toutes les topologies différentes qui ont été proposées, comme montré en Figure 4 (Cossard *et al.* 2016).

L'ajout ou le changement de quelques marqueurs, ce que permet le séquençage Sanger, ne semblait pas pouvoir notablement améliorer la phylogénie. Très récemment, les

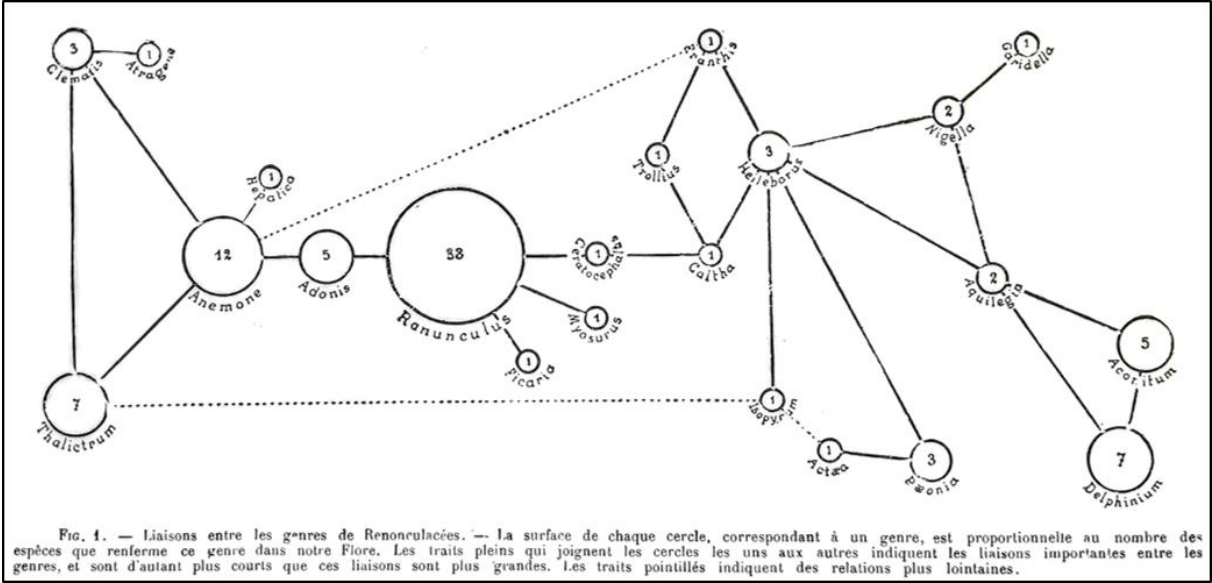


Figure 3 : Représentation des liens "par enchaînement" entre les genres de Ranunculaceae (Bonnier)

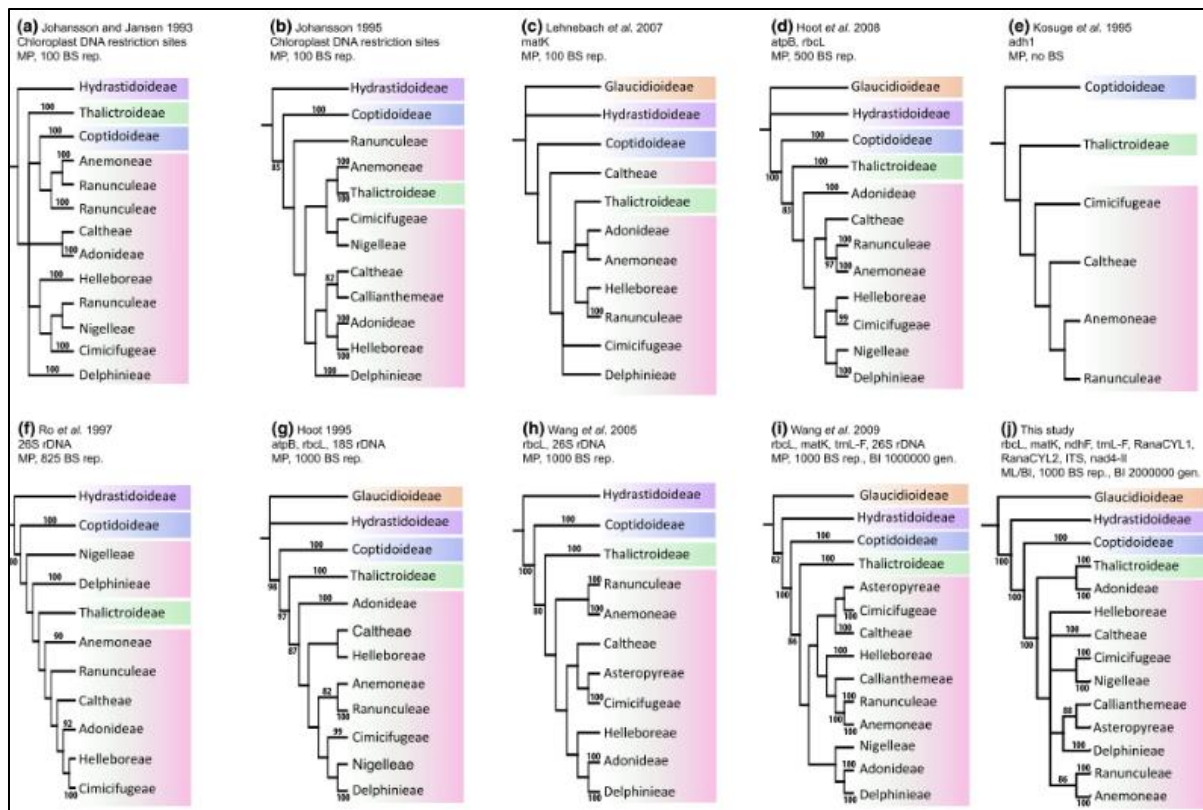


Figure 4 : Ensemble des topologies issues d'analyses moléculaires publiées chez les Ranunculaceae (d'après Cossard et al., 2016).

méthodes de séquençage à haut débit ont permis à Zhai *et al.* (2019) de reconstruire les relations phylogénétiques dans les Ranunculaceae à l'aide de génomes chloroplastiques complets. C'est donc « à la dernière minute » que l'on a enfin pu disposer d'une hypothèse phylogénétique solide pour les relations dans les Ranunculaceae.

ROLE DANS LES THEORIES SUR L'ORIGINE DES ANGIOSPERMES

Cet ordre est d'une importance particulière puisqu'il a joué un rôle primordial dans l'élucidation de l'origine des angiospermes (Cronquist 1981). Mais depuis que le paradigme cladiste s'est généralisé, la question de quel groupe est le plus ancestral n'a évidemment plus de sens et la comparaison des reconstructions des ancêtres avec des espèces actuelles s'arrête donc maintenant à chercher à quoi pouvaient ressembler les premières fleurs. Ainsi, l'importance des Ranunculales dans l'étude de cette question plus générale a diminué ces dernières décennies. Leur position phylogénétique en fait cependant un groupe dont la morphologie et la diversité a un impact fort sur lesdites reconstructions.

J'ai eu la chance de pouvoir participer au début de ma thèse aux développements les plus récents sur l'évolution de la fleur des angiospermes, raison pour laquelle l'article de

Sauquet *et al.* (2017) se trouve en Annexe 1. Sans rentrer dans les détails qui sont discutés dans cet article, la reconstruction faite par cette étude de la fleur ancestrale des eudicotylédones est surprenante. Avoir une hypothèse pour la fleur des Ranunculales et la comparer avec celle des eudicots de cette étude serait intéressant et permettrait d'évaluer si les caractères soit-disant « primitifs » des Ranunculales le sont vraiment.

En résumé, ce taxon s'est trouvé sous la loupe des botanistes depuis le début de la botanique « moderne » pour de multiples raisons. Les questions purement classificatoires se sont transformées en questions évolutives au fil des transformations de la discipline, mais ces plantes ont continué à susciter l'intérêt des chercheurs et chercheuses.

ÉTAT DE L'ART BOTANIQUE

Dans cette section, les connaissances actuelles sur les Ranunculales dans les grandes branches de l'histoire naturelle seront brièvement résumées. Il n'est malheureusement pas possible d'être exhaustif ici, le but est de montrer le niveau d'avancement du savoir sur cet ordre et de souligner les particularités de ces plantes.

PALEOBOTANIQUE

Quelques fossiles ont été attribués aux Ranunculales, avec plus ou moins de certitude. Parmi ceux qui ont été le plus sûrement identifiés (d'après les critères de Magallon, 2015) on trouve :

- *Teixeiraea lusitanica*, fleur fossile qui se rapprocherait des Lardizabalaceae, des Menispermaceae, des Berberidaceae ou des Papaveraceae, trouvé dans l'Aptien (Balthazar *et al.* 2005) ;
- Des graines de *Sargentodoxa globosa*, dans les Lardizabalaceae, de l'Éocène moyen (Manchester 1999) ;
- Des fragments de fruits de *Prototinomiscium testudinarum*, attribués aux Menispermaceae du Maastrichtien (Knobloch 1986) ;
- *Menispina evidens* et *Palaeoluna bogotensis* (Figure 5), tous les deux des endocarpes de Menispermaceae du Paléocène (Herrera *et al.* 2011) ;
- Plusieurs restes de fruits très semblables l'ancien genre *Mahonia* dans les Berberidaceae, de la fin de l'Éocène (Manchester 1999) ;
- Des fruits de *Paleoactaea nagelii* (Figure 5) attribués aux Ranunculaceae sans *Glaucidium* ni *Hydrastis*, de la fin du Paléocène (Pigg and Devore 2005).

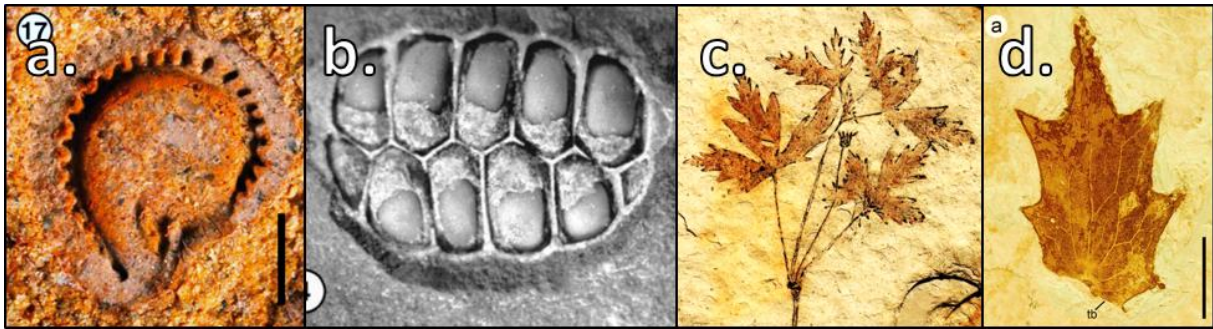


Figure 5 : Fossiles de Ranunculales. a. *Palaeoluna bogotensis* (Menispermaceae, Herrera et al., 2011). b. *Paleoactaea nagelii* (Ranunculaceae, Pigg et al., 2005). c. *Leefructus mirus* (Ranunculaceae, Wang et al., 2016). d. *Mahonia mioasiatica* (Berberidaceae, Huang et al., 2016).

Depuis 2015 (date de la synthèse très complète de Magallón *et al.* (2015), de nouvelles découvertes ont été faites. Le plus ancien fossile de parties végétatives d'eudicotylédones, *Leefructus mirus* (Figure 5) dont l'âge est autour de -124 millions d'années a été découvert et identifié comme une Ranunculaceae (Wang, Dilcher, *et al.* 2016). Des feuilles de *Mahonia mioasiatica* (Figure 5), dans les Berberidaceae du Miocène supérieur ont été décrits (Huang *et al.* 2016).

Des fruits de Menispermaceae, probablement du genre *Stephania*, ont été découverts dans des dépôts du Cénozoïque (Jud *et al.* 2018).

DATATION MOLECULAIRE

Dans la phylogénie datée des angiospermes la mieux calibrée (Magallon 2015), l'origine des Ranunculales est au Crétacé, autour de -114 millions d'années.

Deux des dernières phylogénies des Ranunculaceae sont datées et donnent une origine pour la famille entre -115 et -105 millions d'années (Wang 2016), et autour de -90 millions d'années (Zhai 2019). Les Menispermaceae ont pareillement été datées à environ -105 millions d'années (Jacques *et al.* 2011). Il n'existe pas d'études de datation moléculaire dans les autres familles.

BIOGEOGRAPHIE ET ECOLOGIE

La répartition totale de toutes les Ranunculales est présentée en Figure 6. Elles ont donc une répartition mondiale avec une diversité plus importante dans l'hémisphère Nord. Aucune étude de l'ampleur de tout l'ordre n'existe.

L'écologie des Ranunculales est assez variée, allant de plantes alpines et arctiques, surtout dans les Papaveraceae, à des plantes tropicales dans les Menispermaceae. La plupart sont des plantes herbacées, avec quelques lianes et arbustes. Les grands manuels

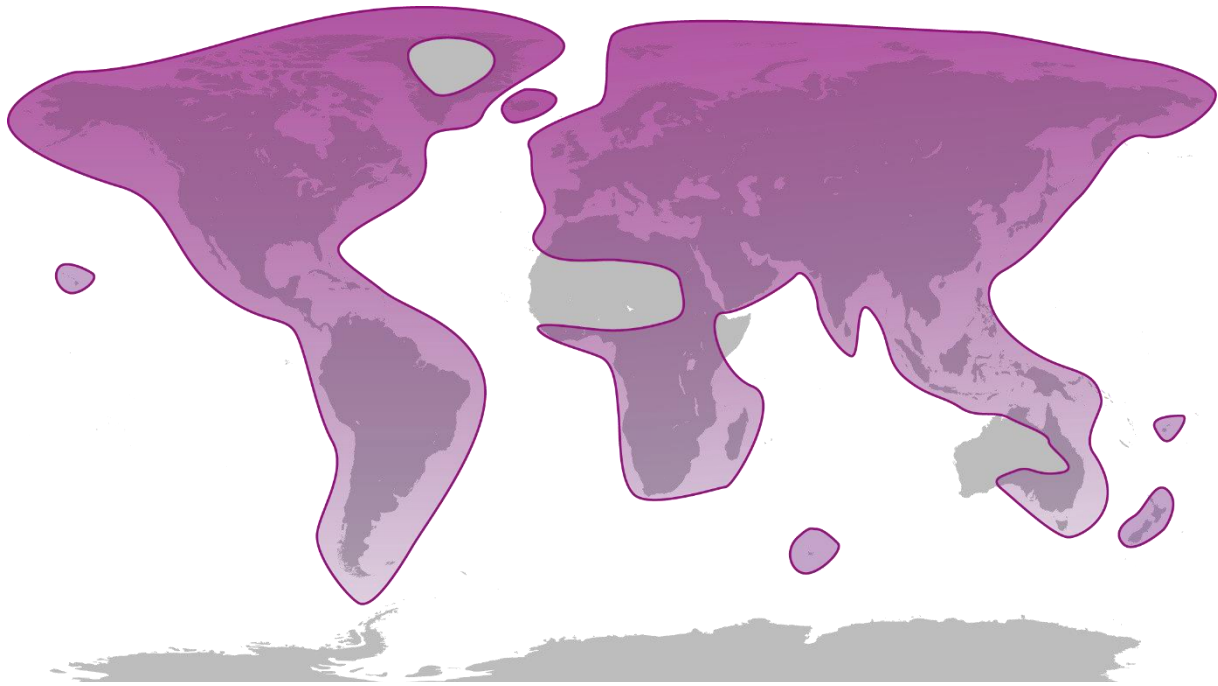


Figure 6 : Carte de la répartition de toutes les Ranunculales. Modifié d'après APweb.

de botanique systématique donnent quelques indications (Heywood *et al.* 2007; Judd *et al.* 2008; Simpson 2018).

MORPHOLOGIE

L'ordre des Ranunculales constitue une unité phylogénétique solide, et les botanistes plus anciens ont longtemps eu de bonnes intuitions sur les affinités de ce groupe. Néanmoins, une unité morphologique est difficile à dégager de la diversité des plantes dans ce taxon. La Figure 7 permet de visualiser cette diversité de morphologies. Presque toutes les sortes de morphologies florales n'impliquant pas de synorganisation qui existent chez les plantes à fleurs existent dans ce taxon. Au point même que, pour les Ranunculaceae, les caractères qui servaient à regrouper ces espèces ensemble (carpelles libres et nombreux, étamines libres et nombreuses) ont été reconstruits comme ancestraux à l'échelle de toutes les plantes à fleurs par Sauquet (2017).

Les parties végétatives des Ranunculales présentent peu de variation au regard de la diversité de leurs fleurs. La plupart des espèces sont herbacées (Heywood *et al.* 2007; Judd *et al.* 2008; Simpson 2018).

L'anatomie de ces plantes a fait l'objet d'une monographie détaillée de (Smith 1926, 1928). Il conclue sur le caractère primitif de la vascularisation des fleurs. Les études anatomiques se poursuivent, notamment au Muséum national d'histoire naturelle grâce au travail de Thierry Deroin (Deroin *et al.* 2015).

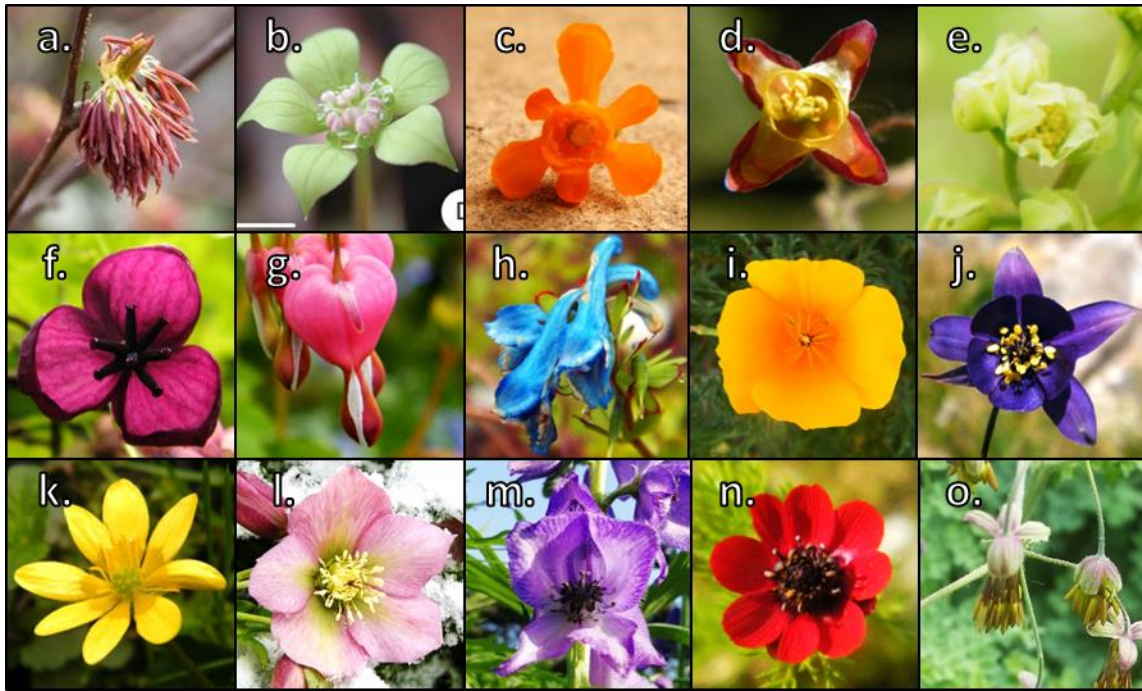


Figure 7 : Diversité des morphologies florales. a. *Euptelea polyandra*, Eupteleaceae (source : EOL). b. *Kingdonia uniflora*, Circaeasteraceae (source : Wang et al., 2012). c. *Berberis sp.*, Berberidaceae. d. *Epimedium alpinum*, Berberidaceae. e. *Menispermum canadense*, Menispermaceae. f. *Akebia quinata*, Lardizabalaceae. g. *Lamprocapnos spectabilis*, Papaveraceae. h. *Corydalis panda*, Papaveraceae. i. *Eschscholzia californica*, Papaveraceae. j. *Aquilegia sp.*, Ranunculaceae. k. *Ficaria verna*, Ranunculaceae. l. *Helleborus orientalis*, Ranunculaceae. m. *Aconitum napellus*, Ranunculaceae. n. *Adonis annua*, Ranunculaceae. o. *Thalictrum foetidum*, Ranunculaceae.

La comparaison des morphologies florales des Ranunculaceae fait déjà l'objet de monographies au XIX^e siècle. Baillon (1867), utilise d'ailleurs déjà des diagrammes floraux pour comparer l'organisation des fleurs des différentes espèces qu'il étudie (Figure 8).

L'évolution du périanthe est la plus grande source de questionnements puisque c'est dans cette partie des fleurs qu'il y a la plus grande variation. L'évolution de la symétrie florale a déjà été étudiée dans les deux groupes chez lesquelles la zygomorphie a évolué (Jabbour, Louis P. Ronse De Craene, *et al.* 2009; Sauquet *et al.* 2015). Le nombre d'organes, leur organisation, leur différenciation et leur phyllotaxie sont également variables. Les nectaires sont également variables dans le groupe, certaines espèces les portant à la base de leurs étamines, d'autre sur le

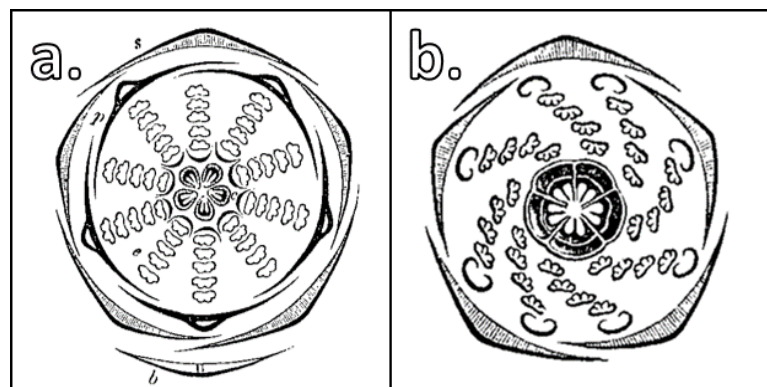


Figure 8 : Diagrammes floraux de Ranunculaceae de Baillon (1857). a. *Aquilegia vulgaris*. B. *Nigella damascena*.

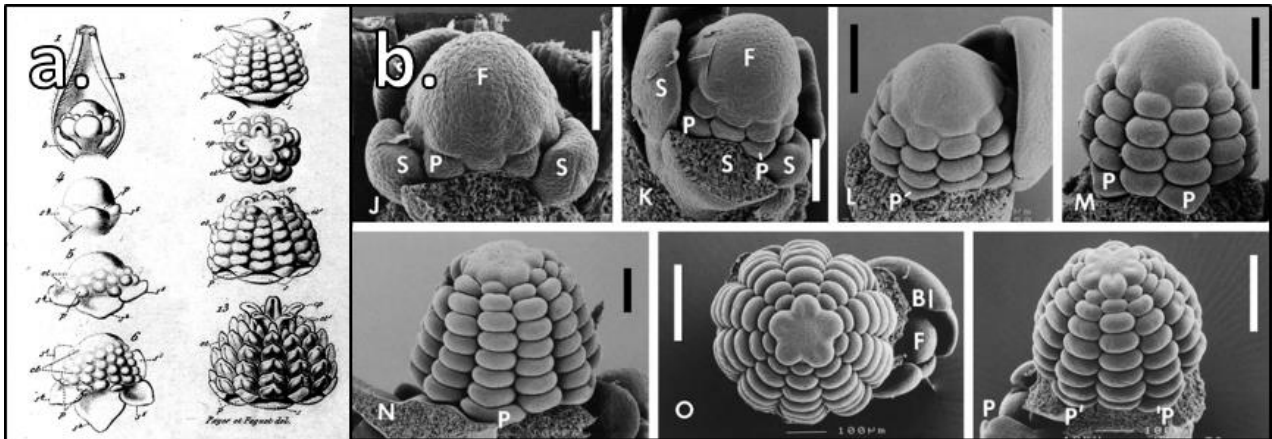


Figure 9 : Exemples d'études du développement floral chez le genre *Aquilegia* (Ranunculaceae). a. *Aquilegia vulgaris*, d'après Payer (1857). b. *Aquilegia olympica*, d'après Tucker (2005).

réceptacle, et d'autres sur des organes interprétés comme des pétales très transformés. L'évolution de ces organes dans la famille des Ranunculaceae n'est pas encore claire et la question de leur identité et de leur homologie avec les pétales des autres familles est encore ouverte..

DEVELOPPEMENT FLORAL

Le développement floral des fleurs de ce groupe a fait l'objet de nombreuses études, dès le XIX^e siècle. Payer (Payer 1857) remarque déjà que :

« Comme l'organogénie de leur fleur est aussi variée que sa structure, je les divise [Les Ranunculacées] en six sections, savoir, les Ancolies, les Nigelles, les Clématites, les Renoncules, les Ficaires et les Hellébore. »

Il s'intéresse à l'ordre d'initiation des organes, à la phyllotaxie, à la mise en place de la symétrie. Il remarque déjà que l'initiation du calice est généralement spirale et les organes initiés les uns après les autres tandis que celle de la corolle est le plus souvent cyclique et les organes initiés simultanément. La Figure 9 montre un exemple de ses productions.

L'étude du développement des fleurs a suivi et fortement bénéficié des progrès de la microscopie et de l'imagerie, jusqu'aux études les plus récentes de microscopie électronique à balayage et de tomographie (Figure 9). De multiples études modernes ont été réalisées et il serait impossible de les citer toutes, donc voici seulement, à titre d'exemple, une étude réalisée dans chaque famille : Tucker and Hodges (2005) chez les Ranunculaceae, Becker *et al.* (2005) chez les Papaveraceae, Liu *et al.* (2017) chez les Berberidaceae, Wang *et al.* (2007) chez les Menispermaceae, Hu *et al.* (2012) chez les Lardizabalaceae, Tian *et al.* (2005) chez les Circaeasteraceae et (Tian *et al.* 2007) chez les Eupteleaceae.

EVO-DEVO

La génétique du développement floral des Ranunculales est un programme de recherche actif. La position phylogénétique et le développement floral de ces fleurs appelle naturellement des études de génétique du développement puisqu'il s'agit des eudicotylédones les plus éloignées d'*Arabidopsis thaliana*, chez qui a été mis au point le modèle ABC. Le développement spiral des Ranunculaceae et les questions d'identité des organes qui se posent dans l'ordre en font un bon groupe pour étudier les possibles application ou limites du modèle ABC. Ces plantes ont probablement subi une duplication de leur génome chez l'ancêtre du groupe (Pabón-Mora *et al.* 2013), la génétique comparée du développement floral

Une espèce de Ranunculaceae en particulier, *Nigella damascena*, a été très étudiée, notamment par l'équipe de Catherine Damerval (GQE – Le Moulon) avec l'objectif d'en faire un modèle pour le développement des pétales. Elle présente en effet spontanément deux types de morphologies, un avec et un sans « pétales » (Figure 10). C'est grâce à ces deux morphologies que l'identité et l'homologie des organes floraux sera peut-être résolue dans tout l'ordre.

Les connaissances sur l'evo-devo des Ranunculales ont récemment été synthétisées par (Damerval and Becker 2017), qui montrent que ce groupe est en train de devenir un des clades-modèles important de cette discipline.



Figure 10 : Les deux morphes de *Nigella damascena* (Ranunculaceae). a. Morphe sans pétales. b. Morphe avec pétales (indiqués par les flèches).

PHYTOCHIMIE

Les plantes de cet ordre sont réputées pour leur toxicité. La plupart produisent des alcaloïdes toxiques. Les Papaveraceae produisent des composés narcoleptiques, dont le plus important est la morphine. Les Menispermaceae sont une des sources de curares. On trouve parmi les Ranunculaceae les plantes les plus toxiques de la fleur européenne (le genre *Aconitum* en particulier).

Linné avait déjà remarqué que la toxicité de ces plantes est une particularité dans *Philosophie botanique* (1788), il écrit :

« *La Polyandrie est presque entièrement venimeuse.* »

De Candolle est le premier à réfléchir au rapport entre les propriétés chimiques et la classification (Candolle 1804), ce qui ouvre la voie à ce qui s'appellera au XXe siècle la « chimiotaxonomie ». La caractérisation des composés secondaires responsables des propriétés des Ranunculales commence dès le XIXe siècle avec la description de la morphine et est encore un champ de recherche très actif (Dewick 2009). La plupart des composés secondaires de Ranunculales sont des alcaloïdes benzyloquinoléiques. La tribu des Delphinieae (Ranunculaceae), produit des diterpènes extrêmement toxiques qui sont malheureusement parfois à l'origine d'accidents mortels² ou de faits divers sordides³.

ANTHROPOLOGIE

Les relations des humains à la nature font également partie de l'histoire naturelle, au sens moderne du terme. Quelques brefs éléments remarquables montrant l'intérêt des humains pour les Ranunculales seront donc mentionnés ici. Les paragraphes qui suivent n'ont aucune prétention d'exhaustivité, mais d'illustrer que les humains ont depuis l'antiquité montré de l'intérêt pour ces plantes, principalement à cause de leurs propriétés phytochimiques.

MYTHES

Quelques Ranunculales sont mentionnées dans des mythes, par exemple, grecs. C'est le cas de les aconits (Ranunculaceae) qui auraient poussé sur le sol empoisonné par la bave de Cerbère, raison pour laquelle elles seraient si toxiques (raconté notamment par Ovide, *Les Métamorphoses*, 7, 415) :

² France Bleu Roussillon, 10/06/2018, *Un randonneur décède après avoir consommé une plante toxique dans le massif du Canigou*

³ The Telegraph, 07/01/2010, *Spurned woman poisoned lover by putting ancient plant in curry*

« Excité par une colère rageuse, le monstre emplissait l'air de ses triples aboiements simultanés, répandant sur les champs verdoyants des traces de bave blanche. Cette bave, pense-t-on, s'est durcie, a trouvé à se nourrir dans le sol fertile et fécond, et y a pris sa force de nuisance. Et les paysans appellent "aconit ". »

Les pavots ont été associés à plusieurs déesses de la fertilité comme Aphrodite et Déméter, et faisaient partie de rituels religieux dans la civilisation minoenne, comme en témoignent des statuettes de déesses (Figure 11, Nencini 1997).

USAGES TRADITIONNELS

Plusieurs espèces de Ranunculales ont été utilisées pour empoisonner des flèches, par différents peuples et depuis le Paléolithique (Borgia *et al.* 2017), notamment les aconits (*Aconitum*, Ranunculaceae) et de nombreuses Menispermaceae (Krukoff and Moldenke 1938). L'usage des Ranunculaceae toxiques pour des empoisonnements dans la Rome antique a pris tant d'ampleur que certaines plantes ont dû être réglementées (Retief and Cilliers 2000).

Les usages médicaux des Ranunculales ont été nombreux et variés, on en trouvera les détails dans des ouvrages de pharmacognosie comme Bruneton (2009). Il est malgré tout important de mentionner le pavot à opium (*Papaver somniferum*), dont les sources archéologiques montrent que les effets analgésiques et psychotropes sont connus depuis au moins 4 000 ans avant JC (Merlin 2003).

Certaines Lardizabalaceae, les graines de nigelles et de pavots sont très ponctuellement consommées. Quelques Berberidaceae servent de teintures (Prabhu and Bhute 2012).

HISTOIRE MODERNE

Dans l'histoire moderne, le représentant des Ranunculales ayant suscité le plus d'intérêt est encore une fois le pavot à opium, qui sert à produire la morphine, analgésique essentiel de la médecine moderne, et sur lequel on trouve des poèmes de Baudelaire et nombre de films et de romans racontant l'histoire du trafic de l'opium et des drogues qui en sont dérivées. Les coquelicots (*Papaver rhoeas*) sont très représentés dans les arts décoratifs et sont le symbole des morts de la guerre de 14-18 dans le Commonwealth. Beaucoup des enfants d'Europe ont déjà mis un bouton d'or (*Ranunculus*) leur menton en se



Figure 11 : Idole de Gazi, statuette crétoise datant d'entre les XIIe et XIe siècles avant JC portant des capsules de pavots sur sa couronne. D'après Nencini, 1997.

demandant s'ils aimaient le beurre, en témoignent les noms « *buttercup* » (anglais), « *Butterblume* » (allemand), « *smörblomma* » (suédois) et « *boterbloem* » (néerlandais), qui veulent tous dire « fleur à beurre ». Enfin, plusieurs espèces sont bien connues des jardiniers par le grand nombre de variétés ornementales existantes, comme les anémones (*Anemone*), les ancolies (*Aquilegia*), les cœurs-de-Marie (*Lamprocapnos*), les pieds d'alouette (*Delphinium*), l'épine-vinette (*Berberis*), et la liste pourrait continuer.

En résumé, les Ranunculales constituent un groupe de plantes à fleurs qui ont beaucoup été étudiées, qui ont suivi et interrogé les humains à travers l'histoire et dont beaucoup d'usages traditionnels existent mais peu d'usages industriels.

PROBLEMATIQUE

Les Ranunculales sont un taxon dont la diversité est bien connue, et depuis longtemps. Le cadre taxonomique est stable. Cet ordre dispose également d'une assise botanique solide, dans toutes les branches de la botanique, à part la paléobotanique. L'unité de ce groupe a été perçue rapidement dans l'histoire des sciences et beaucoup d'hypothèses ont été proposées sur son évolution. Sa monophylie n'est pas remise en question et sa topologie interne commence à être bien soutenue.

Or, depuis l'apparition des méthodes d'analyse de l'évolution des traits dans des cadres phylogénétique, les caractères de ces plantes n'ont jamais été étudiés à l'échelle de l'ordre entier. La possibilité de produire un cadre phylogénétique à partir de données publiées permet d'envisager ce type d'étude. Il existe désormais des méthodes statistiques de reconstruction des états ancestraux qui intègrent de multiples sources d'incertitudes et permettent de compléter la méthode de parcimonie dans l'étude de la distribution des états de caractères, dans la recherche des homologies et des convergences, et dans la production de scénarios d'évolution. L'emploi de ces méthodes de reconstruction d'états ancestraux permet de reconstruire le *pattern* d'évolution des traits et, en cela, d'alimenter les connaissances sur l'histoire naturelle de ces plantes.

Évidemment, la spectaculaire diversité des morphologies florales des Ranunculales conduit à penser à des hypothèses adaptatives concernant l'évolution des fleurs, mais comme toute source de variation est une matière première possible pour la sélection naturelle (Darwin, 1859), c'est également le cas pour leurs toxines, qui ont aussi interrogé les chercheurs depuis longtemps. Or, bien qu'il soit intuitif de proposer des hypothèses adaptatives à propos de caractères qui présentent une grande variation, l'étude de l'adaptation en biologie évolutive est associée à des problèmes épistémologiques, notamment de réfutabilité (Gould and Lewontin 1979). Il convient donc d'avancer ces hypothèses avec prudence. Un des écueils de la pensée adaptationniste est de chercher

des avantages évolutifs à un trait qui est présent de façon ancestrale chez le taxon considéré (proposer des hypothèses adaptatives pour expliquer des plésiomorphies), ou qui évolue de façon aléatoire. Orienter l'évolution des caractères et comprendre à quels nœuds leurs états changent permet d'éviter cet écueil.

L'objectif de cette thèse a donc été d'étudier les patrons d'évolution des deux grands types de caractères phénotypiques que sont les traits floraux et les composés secondaires des Ranunculales afin de mieux comprendre leur histoire et, en deux mots, d'évaluer si oui, et à quels nœuds, la question de l'adaptation mérite d'être posée.

PLAN DE LA THESE

Ce manuscrit est organisé en trois parties :

- Le premier chapitre est une étude sur l'évolution florale a consisté à construire un cadre phylogénétique à partir de séquences publiées et prenant compte de la topologie la mieux soutenue, celle de Zhai (2019). Un jeu de données morphologique a été assemblé pour 146 taxons et 16 caractères floraux. Les états ancestraux ont été reconstruits avec la méthode de parcimonie et avec une méthode d'inférences bayésiennes pour 11 nœuds-clefs. L'évolution des caractères est discutée à la lumière des connaissances actuelles en *evo-devo*, des hypothèses adaptatives sont formulées pour certains caractères et un scénario d'évolution pour le périanthe est proposé.
- Le second chapitre porte sur l'évolution des toxines de Ranunculales. Des données phytochimiques sur tous les genres de Ranunculales ont été assemblées par une stratégie de *literature mining*, puis formalisées en six caractères phénotypiques. Le même échantillonnage moléculaire qu'au premier chapitre a servi à construire également un cadre phylogénétique, plus restreint par la disponibilité des données. Les caractères phytochimiques ont été reconstruits avec les deux mêmes méthodes, et des tests de signal phylogénétiques ont été effectués. Des problèmes méthodologies posés dans cette étude sont discutés. Là aussi, des hypothèses adaptatives sont discutées lorsque les résultats le permettent.
- La dernière partie constitue une discussion générale sur les méthodologies et les concepts sur lesquels une réflexion a été nécessaire au cours de ce travail. Des pistes de travail sont proposées pour pousser plus loin les deux premiers chapitres et la question de comment montrer des adaptations est abordée.

CHAPITRE I

ÉVOLUTION FLORALE



Ce chapitre sur l'évolution florale chez les Ranunculales est constitué d'un résumé en français de l'étude suivi du manuscrit en anglais. Le choix de cette présentation a été fait pour des raisons de temps, l'étude ayant été directement rédigée en anglais dans le but de la soumettre rapidement à une revue à comité de lecture. La version présentée ici a été écrite avec l'aide de ma directrice de thèse, Sophie Nadot, mais n'a pas encore bénéficié des commentaires et corrections des autres co-auteurs de l'étude. Les références ont été groupées avec les autres du manuscrit de thèse, et le matériel supplémentaire se trouve avec les autres annexes.

TRADUCTION DU RESUME EN FRANÇAIS

Les Ranunculales (au sens de l'APG IV), comprennent des familles bien connues des botanistes des pays tempérés (Ranunculaceae, Papaveraceae, Berberidaceae). Cet ordre monophylétique est caractérisé par une diversité florale spectaculaire, particulièrement au niveau du périanthe. La question de l'origine des pétales a longtemps été débattue dans la littérature botanique. Les récents progrès dans la compréhension des bases génétiques de l'identité des organes suggèrent une origine unique des pétales chez les Ranunculaceae, contrastant avec l'hypothèse morphologique traditionnelle d'une évolution répétée. On en sait moins sur la situation à l'échelle de l'ordre. Des avancées récentes dans l'élucidation des relations phylogénétiques à l'intérieur de l'ordre donnent l'opportunité d'étudier l'évolution des caractères avec des méthodes basées sur des modèles statistiques et de proposer une hypothèse plus robuste sur l'évolution des pétales chez les Ranunculales.

Nous avons utilisé des méthodes de reconstruction des états ancestraux qui prennent en compte plusieurs sortes d'incertitude (rjMCMC) pour reconstruire l'évolution du périante et d'autres traits à l'échelle des Ranunculales grâce à un cadre phylogénétique consensuel de 144 taxons terminaux représentant toutes les familles dans l'ordre.

L'état ancestral du périante est trimère, différencié et complètement pétaloïde. La sépaloidie a évolué indépendamment chez les ancêtres de deux familles (Papaveraceae et Menispermaceae). Les Ranunculales avaient ancestralement trois cycles d'organes du périante qui ont été ensuite soit perdus (Circaeasteraceae et Ranunculaceae), soit dupliqués (Lardizabalaceae et Berberidaceae). Les pétales étaient ancestralement modifiés en forme d'organes réservoirs de nectar chez les Ranunculaceae et ont été ensuite perdus dans plusieurs tribus.

La fleur ancestrale des Ranunculales aurait eu un périante différencié mais pétaloïde avec une seule fonction d'attraction, depuis lequel un périante avec à la fois des fonctions d'attraction et de protection aurait évolué dans plusieurs clades. De plus, nos résultats soutiennent l'hypothèse moléculaire d'une origine unique de pétales nectarifères très spécialisés au sein des Ranunculaceae.

MANUSCRIT

ANCESTRAL STATE RECONSTRUCTION HELPS TO UNDERSTAND FLORAL EVOLUTION IN RANUNCULALES

AUTHORS

Carrive Laetitia¹, Domenech Boris², Sauquet Hervé^{1,3}, Jabbour Florian⁴, Damerval Catherine⁵ and Sophie Nadot^{1*}

¹Laboratoire Écologie Systématique Évolution (ESE), Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, CNRS, AgroParisTech, Orsay, France

²Institut de Recherche en Biologie Végétale and Département de sciences biologiques, Université de Montréal, Québec, Canada

³National Herbarium of New South Wales (NSW), Royal Botanic Gardens and Domain Trust, Sydney, Australia

⁴Institut de Systématique, Évolution, Biodiversité (ISYEB), Muséum national d'Histoire naturelle, CNRS, Sorbonne Université, EPHE, Université des Antilles, Paris, France

⁵Génétique Quantitative et Evolution (GQE) – Le Moulon, INRA, Université Paris-Sud, CNRS, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, France

*Corresponding author

KEYWORDS

Phylogeny; ancestral state reconstruction; floral organ identity; Ranunculales

ABSTRACT

Background and aims – Ranunculales (*sensu* APG IV) include families well known to botanists from temperate countries (Ranunculaceae, Papaveraceae, and Berberidaceae). This monophyletic order is characterized by a spectacular floral diversity, particularly at the perianth level. The question of the origin of petals has long been debated in the botanical literature. Recent progress in understanding the genetic bases of floral organ identity suggests a single origin for petals in Ranunculaceae contrasting with the traditional morphological hypothesis of repeated evolution. Less is known about the situation at the scale of the order. Recent advances in the elucidation of phylogenetic relationships within the order now provide the opportunity to study character evolution with model-based methods and propose a more robust hypothesis on the evolution of petals within Ranunculales.

Methods – We used ancestral states reconstruction methods that take into account various sources of uncertainty (rjMCMC) to reconstruct the evolution of perianth and other floral traits at the scale of Ranunculales using a consensus phylogenetic framework of 144 terminal taxa representing all families within the order.

Key Results – The ancestral state of the perianth for the order is trimerous, differentiated and completely petaloid. Sepaloidy evolved independently in the ancestors of two families (Papaveraceae and Menispermaceae). Ranunculales ancestrally had three whorls of perianth organs which were then either lost (Circaeasteraceae, Ranunculaceae), or duplicated (Lardizabalaceae, Berberidaceae). Petals were ancestrally shaped as elaborate nectar-storing organs in Ranunculaceae and further lost in several tribes.

Conclusion – The ancestral flower of Ranunculales would have had a differentiated petaloid perianth with a single function of attraction, from which a perianth with both functions of protection and attraction would have evolved in several clades. Moreover,

our results support the molecular hypothesis of a single origin of highly specialised nectariferous petals within Ranunculaceae.

INTRODUCTION

RANUNCULALES, DIVERSITY, PHYLOGENETIC POSITION

Angiosperms are the most diverse clade of land plants in terms of species richness (90% of all described embryophyte species). Morphological variation, especially of their flowers, reflects this taxonomic diversity. The flower is the main synapomorphy of angiosperms, and, as a key innovation (novel phenotypic trait that results in evolutionary radiations (Galis 2001), has led to the spectacular diversification and rapid radiation of the mesangiosperms (all flowering plants except for Amborellales, Nymphaeales, and Austrobaileyales, (Angiosperm Phylogeny Group 2016)). Flowers have evolved an almost endless array of forms, sizes, colours and scents, driven by the interaction with pollinating agents (mainly insects and wind), while conserving their general organization. This organization most commonly consists in several concentric series of organs around the floral axis: two categories of sterile organs, the sepals and the petals (or sometimes a single category, the tepals), surrounding the fertile organs, the stamens (male function) and the carpels (female function). When the sterile organs are differentiated in sepals and petals, the calyx usually protects the other organs during development, while the corolla plays a role in pollinator attraction. A single combinatorial transcription factor gene model (the ABCE model, Theißen & Saedler, 2001) accounts for the identity of each floral organ across angiosperms.

Among the 61 orders of angiosperms, Ranunculales encompass one of largest diversity in floral organization. Ranunculales, as currently defined, display variation in many floral traits, such as the number of perianth parts, the number of stamens, the differentiation of perianth parts (some being sepaloid, petaloid, or modified into storing-nectar organs), the symmetry (three types of symmetry are found in the group: actinomorphy, dissymmetry and zygomorphy), and the number and fusion of carpels. This variation makes them a excellent model for floral evolution and evo-devo studies, as suggested by (Damerval and Becker 2017a). Examples of flowers from various Ranunculales families are presented in Figure 1.

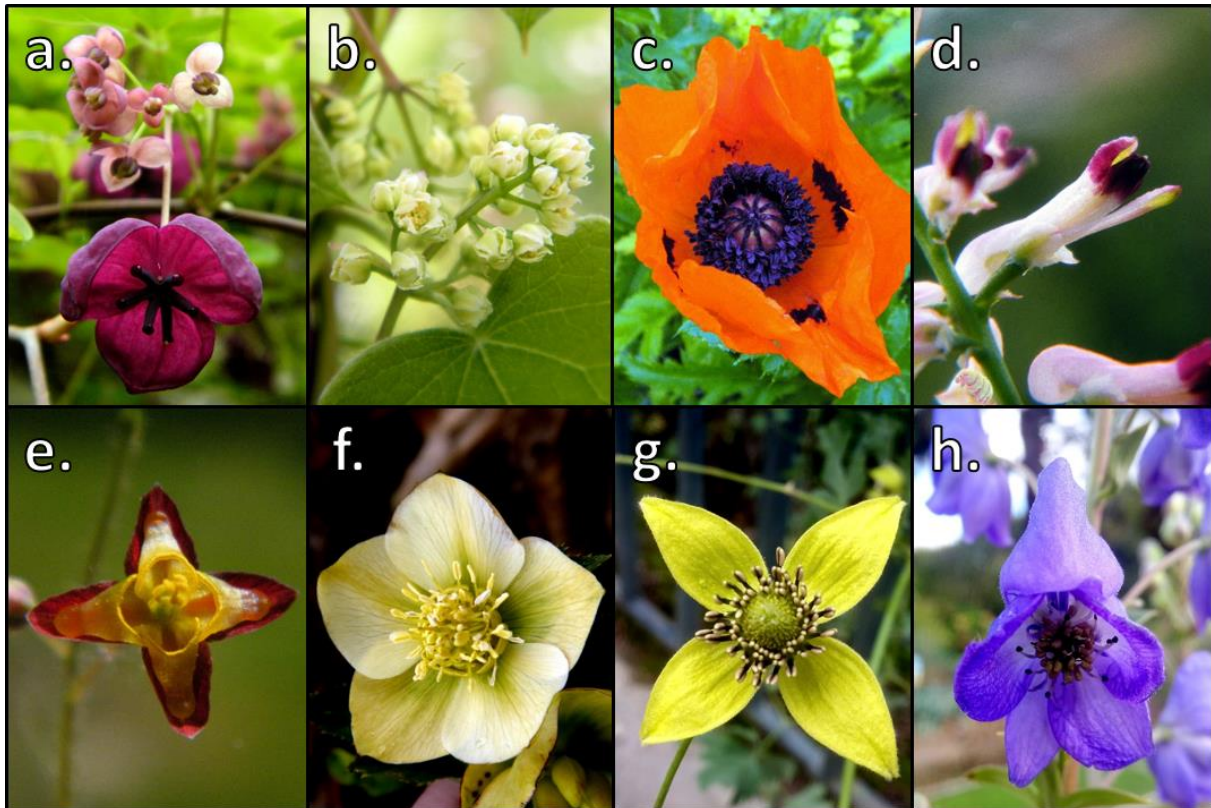


Figure 1 - Examples of floral diversity in Ranunculales. a. Lardizabalaceae. *Akebia quinata*. Male flowers in the back, female flower in the front. b. Menispermaceae. *Menispermum canadense*. Male flowers. c. Papaveraceae. *Papaver orientale*. d. Papaveraceae. *Fumaria capreolata*. e. Berberidaceae. *Epimedium alpinum*. f. Ranunculaceae. *Helleborus niger*. g. Ranunculaceae. *Clematis alpina*. h. Ranunculaceae. *Aconitum carmichaelii*. - Photographs: Laetitia Carrive.

In spite of this variation, the families composing Ranunculales have together been recognized in many classification systems as a natural group (Cronquist 1981b; Kubitzki 1995). However, the delineation of the order has varied, due to the high floral diversity among families composing this order (reviewed in Wang *et al.* 2009). In particular, the core family of the order, the Ranunculaceae, has been qualified as a “*famille par enchaînement*” (meaning each genera is only linked to a few others by some similarities, the unity of the whole family being defined by the resulting network), and is famous for its lack of synapomorphies or defining trait (Mangenot 1973; Bonnier and Douin 1990). The current classification of the order is from 2009 (Wang *et al.* 2009).

The order is currently stable, and consists of seven families that are well described and well delineated, forming a strongly supported clade. Its current delineation was already in the first version of the APG (Angiosperm Phylogeny Group 1998). Ranunculales include Ranunculaceae (2525 sp, APweb (Stevens 2001)), Papaveraceae, Menispermaceae, Berberidaceae, Lardizabalaceae, Circaeasteraceae and Eupteleaceae (Wang *et al.* 2009). The monophyly of this group has been consistently found with strong support in molecular studies (reviewed in Wang *et al.* 2009). Within the clade, however,

relationships vary among studies. Here we use the circumscription of the order, families and subfamilies sensu (Wang *et al.* 2009). Following (Zhai *et al.* 2019a), we use the term “Core Ranunculaceae” to name the clade containing all Ranunculaceae sensu (Wang *et al.* 2009) except the genera *Glaucidium* and *Hydrastis*, and the tribe Coptidoideae. Additionally, we introduce the term “Historical Ranunculaceae” to designate the clade containing all Ranunculaceae sensu (Wang *et al.* 2009) except the genera *Glaucidium* and *Hydrastis*, which were assigned their own families in several classifications during the XXth Century (Tamura 1972).

Furthermore, the phylogenetic position of Ranunculales as sister to all other eudicots is now consensual and strongly supported (Jansen *et al.* 2007; Moore *et al.* 2007). This makes Ranunculales a key-clade to investigate floral evolution in the eudicots. Hypotheses concerning ancestral states for the eudicots were recently produced by (Sauquet *et al.* 2017) challenging the traditional view of the eudicot ancestral flower (Peter K. Endress and Doyle 2009). Ancestral states for the order Ranunculales may have an impact on those reconstructions, which is why producing a well-supported hypothesis for the ancestral flower of this key order is of major importance to discuss the evolution of floral traits in eudicots.

ROLE OF NECTARIES/PETALS

Nectaries (defined here as nectar-secreting structures, not as organs) are present in several families, more noticeably Ranunculaceae, Papaveraceae and Berberidaceae. In Papaveraceae and Berberidaceae, nectaries are secreting glands located at the base of stamens (Papaveraceae) and petals (Berberidaceae). In Ranunculaceae, nectaries are borne on highly modified organs considered as petals, because they are located between outer perianth organs (either petaloid or sepaloid) and stamens. This is the traditional hypothesis, which is based on the position criterion for homology (Hennig 1966). Concerning their origin, it was considered until recently that petals in Ranunculaceae were independently and repeatedly recruited from stamens (Kosuge 1994; Ronse De Craene 2007). Implicitly, it was always assumed that the perianth organs of flowers with a single category of perianth organs were sepals, like in the species *Clematis vitalba* (Ranunculaceae) for example.

Evo-devo studies have investigated the expression of the ABC model genes in several Ranunculales species (reviewed in (Damerval and Becker 2017b), focusing in particular on B-class genes that have been shown to play a role in petal identity in model species. In *Aquilegia coerulea* and *Nigella damascena*, two Ranunculaceae species with a differentiated perianth, the gene APETALA3-3 was shown to be present and expressed in the organs considered as petals, but not in the organs considered as sepals even when

petaloid (Gonçalves et al., 2013 and Sharma, Guo, Kong, & Kramer, 2011 on *Aquilegia*; Sharma & Kramer, 2017 on *Nigella*). Reconstructions of the expression of APETALA3-3 at the scale of Ranunculales based on RT-PCR (Zhang *et al.* 2013) favour the hypothesis of a single origin of petals in the order, followed by repeated losses even in Ranunculaceae. This is in contradiction with the traditional view based on morphological arguments according to which nectary petals would have evolved repeatedly in Ranunculaceae (Kosuge 1994; Ronse de Craene *et al.* 2003).

PHYLOGENY OF RANUNCULALES

The phylogenetic relationships among Ranunculales as a whole have rarely been investigated (Wang *et al.* 2009). However, there are phylogenetic hypotheses for most families, such as Menispermaceae (del Ortiz *et al.* 2016), Papaveraceae (Hoot *et al.* 2015; Sauquet *et al.* 2015), or Ranunculaceae (Cossard *et al.* 2016; Wang, Lin, *et al.* 2016). Since most of those studies share some of the markers used, and since phylogenetic methods allow for missing data in the alignments, altogether the already published data provide the opportunity to propose a comprehensive phylogenetic framework, with an increased taxonomic sampling of Ranunculales compared to previous studies (Wang *et al.* 2009), including also outgroups from all other angiosperm lineages.

Here, four plastid markers were selected to produce a new phylogeny of Ranunculales with Bayesian inference in order to take further into account phylogenetic uncertainty. Several nodes were constrained based on the most recently published phylogeny of Ranunculaceae (Zhai *et al.* 2019a). Based on ancestral state reconstruction of 16 floral characters, we propose a new hypothesis for the ancestral flower of Ranunculales, and discuss the evolution of each trait in the light of previous studies and genetic knowledge. This allowed us to produce an evolutionary scenario for the flower of Ranunculales and examine hypotheses of adaptation, in particular for the modified nectary petals of Ranunculaceae.

MATERIALS AND METHODS

TAXONOMIC SAMPLING

To obtain a phylogenetic framework representing both taxonomic and morphological diversity of the order Ranunculales, we selected 119 species for which sequences were available in GenBank for at least two of the four following plastid markers: matK, rbcL, trnL-F and ndhF (Supplementary Material 1). Although available, ITS regions were excluded because of too much variation preventing reliable alignment. For families with more than two species (all except Eupteleaceae and Circaeasteraceae),

at least 2% of the total number of species were selected to avoid bias in the statistical analyses. Twenty-seven additional species representing all major lineages of angiosperms (basal angiosperms, magnoliids, monocots, basal eudicots, asterids and rosids) were selected to be used as outgroups to root the tree (Supplementary Material 1). When available, whole plastid genomes were used to obtain the sequences of the four targeted markers, identified with GenBank annotations.

ALIGNMENT AND PHYLOGENETIC RECONSTRUCTION

For each marker, sequences were aligned with MAFFT version 7 (Kato and Standley 2013) using the default settings. Minor manual adjustments were done, and the four alignments were used each separately for phylogenetic reconstruction with Bayesian Inference. Because there was no major incompatibility among the four markers, a global alignment including all markers and totaling 6325 bases was constructed and used for the phylogenetic analyses (all alignments are available upon request from the corresponding author). Unconstrained Bayesian phylogenetic reconstruction was performed using MrBayes version 3.2.6 (Ronquist *et al.* 2012) with the GTR+I+ Γ model selected with ModelTest version 2.3 (Nylander 2004), with a burn-in of 25% of the total number of generations (2,000,000). Trees were rooted with *Amborella trichopoda*. Only nodes with posterior probability (PP) higher than 0.95 were considered as well supported, all other nodes were collapsed. The resulting tree is presented in Supplementary Material 2. Since the topology from Zhai *et al.* (2019) was better resolved than ours concerning phylogenetic relationships among tribes within Ranunculoideae, a constrained Bayesian analysis was performed with MrBayes version 3.2.6 (Ronquist *et al.* 2012) on the CIPRES Gateway (Miller *et al.* 2010). The same parameters as for the unconstrained analyses were used, but with 5,000,000 generations. A total of 30 nodes were constrained.

DATA SCORING AND CODING

Sixteen (16) characters spanning the main floral variation observed in Ranunculales were defined. Most of the characters focus on perianth structure (phyllotaxy, symmetry, number of perianth parts, merism, number of series, variability in the number of perianth parts, fusion of parts) and perianth aspect (differentiation, inner and outer organ shapes, presence of spurs). Sex, the number of stamens, the number of carpels and their possible fusion were also scored, as well as the position of nectaries. All selected characters were discrete. Character states for every study species were obtained from the literature (including developmental data), from online floras, and from personal observations (Supplementary Material 3 and 4). We used an exemplar approach (Prendini 2001), meaning that all terminals represent species, as opposed to coding supra-specific

terminals. Data were also scored from online pictures if the identification could be trusted. For each character, the number of states was defined according to the variation recorded in our sampling of species. We limited the number of states to four to limit the number of models in ancestral state reconstruction (the higher the number of states, the higher the number of possible models), except for two characters (number of carpels and position of nectaries). Character states were first recorded in Proteus v1.26 (Sauquet 2016) and exported to Mesquite v3.6 (Maddison and Maddison 2011) for further handling.

Character states were optimized on the phylogeny resulting from Bayesian inference with parsimony using Mesquite. For Bayesian ASR, we used one thousand trees randomly selected from the posterior distribution of the Bayesian phylogenetic analysis (constrained four marker analysis) using Mesquite.

Bayesian ASR was performed with BayesTraits v3 (Meade and Pagel 2018) using the reversible jump Monte Carlo Markov Chain (rjMCMC) algorithm that takes into account both model and phylogeny uncertainty by exploring the model and the tree spaces. This method only reconstructs ancestral states for predetermined nodes. We selected the following node (called “key nodes” from now on): [Ranunculales] and each of the seven families, to produce a hypothetical ancestral flower for the whole order and each family; [Berberidaceae + Ranunculaceae + Menispermaceae] and [Berberidaceae + Ranunculaceae] to investigate a possible common origin of nectar-storing organs; and [core Ranunculaceae] since this clade is the most species-rich and the most diversified in terms of flower morphology within the order. Each character was analyzed separately with the MultiState method for 20,000,000 generations sampled every 2,000 generations and uniform priors. The posterior probabilities and their 95% confidence intervals for each state at the nodes of interest were then computed with Tracer v1.7.1 (Rambaut *et al.* 2018) after removing a 25% burnin. For characters with three states or less, the results were interpreted using arbitrary thresholds that were defined in order to determine the ancestral state for the selected nodes and their level of uncertainty. For a given state at a given node, we consider that posterior probabilities of 0.5-0.6 indicate uncertain ancestral state, 0.6-0.7 indicate low confidence, 0.7-0.8 medium confidence and 0.8-1 high confidence. Characters with four or more states were interpreted differently, according to the confidence intervals overlaps (see Supplementary Material 5 for detailed explanations).

RESULTS

PHYLOGENETIC FRAMEWORK

The final alignment contained 15% of missing data. The consensus tree resulting from Bayesian inference is presented in Figure 2, which also gives indication for the 30 nodes constrained. To avoid contradictions with the most widely accepted phylogenetic hypothesis for angiosperms, we collapsed all nodes with $PP < 0.95$. There is a polytomy among Papaveraceae, Eupteleaceae, and the clades comprising all other families. Within this latter clade, Lardizabalaceae are sister to Circaeasteraceae, and both are sister to a clade formed by Menispermaceae and [Berberidaceae+Ranunculaceae]. Within Papaveraceae, Berberidaceae, and Menispermaceae, subfamilies are retrieved as monophyletic with good support. Most nodes were constrained in Ranunculaceae according to the topology of Zhai et al. (2019). The unconstrained topology is presented in Supplementary Material 2.

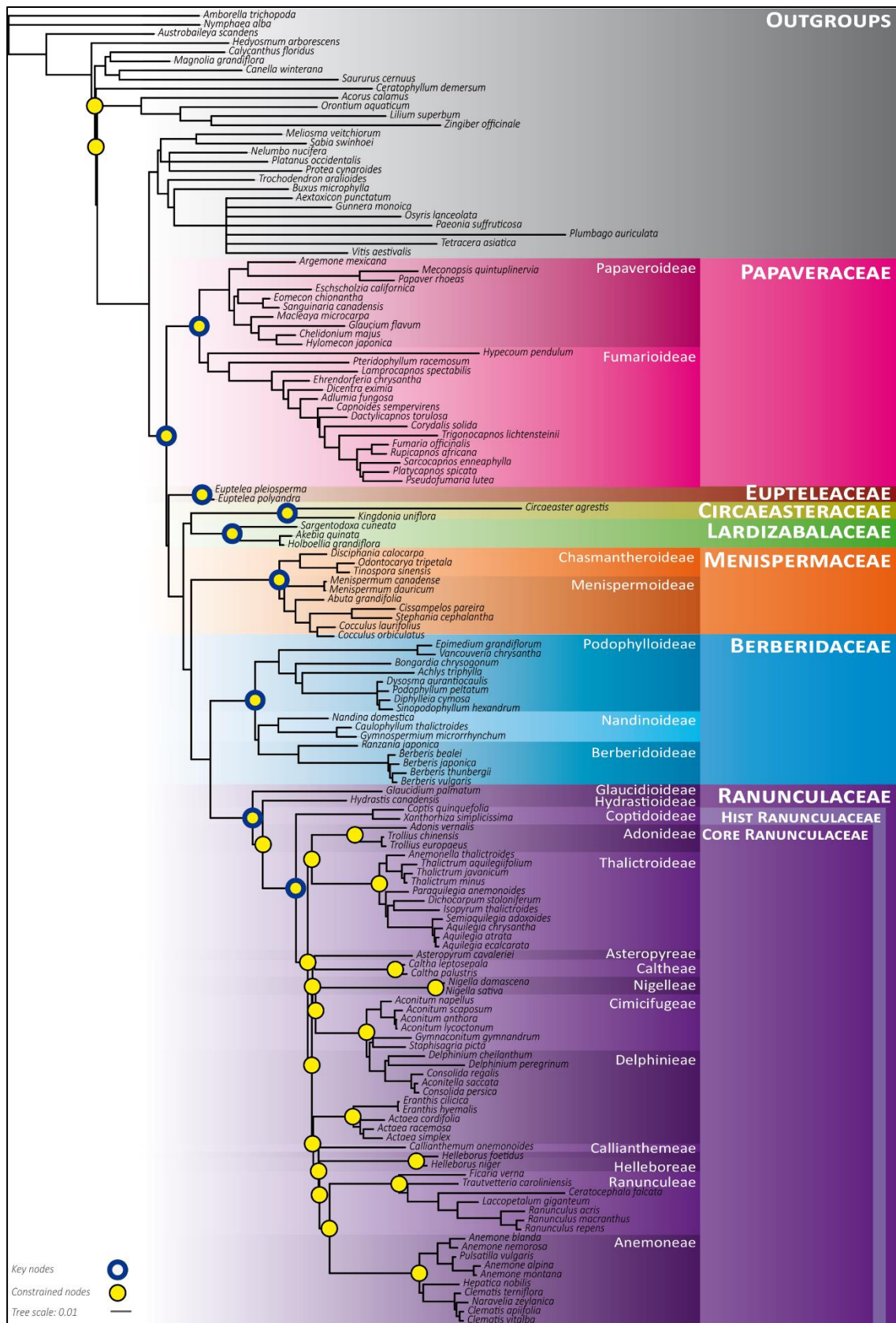


Figure 2 Bayesian constrained consensus tree. Numbers above branches are posterior probabilities (PP). All nodes with PP values lower than 0.95 (our threshold value for good support) were collapsed. Subfamilies and tribes within Ranunculaceae are indicated on the right-hand side of the tree. The 30 constrained nodes are shown in yellow. Key Nodes are highlighted in dark blue (BER=Berberidaceae, CIR= Circaeasteraceae, EUP=Eupteleaceae, LAR=Lardizabalaceae, MEN=Menispermaceae, PAP=Papaveraceae, RAN=Ranunculaceae, HRAN=Historical Ranunculaceae, CRAN=Core Ranunculaceae).

ANCESTRAL STATE RECONSTRUCTIONS

The morphological matrix is presented in Supplementary Material 3, all associated references are presented in Supplementary Material 4. It contains 8% of missing data.

The tree used for ancestral state reconstruction is the Bayesian consensus tree of Figure 2. The results of ancestral state optimisation using parsimony for the characters “Number of perianth series”, “Differentiation”, “Inner perianth aspect” and “Position of nectaries” are presented in Figures 3 and 4, and in Supplementary Material 6 for the remainder. The detailed posterior probability (PP values) obtained with rjMCMC for ancestral states at key nodes (see Material and Methods section) are presented in Supplementary Material 7 together with the associated confidence intervals. A summary of the most likely and most parsimonious ancestral states is presented in Table 1.

In what follows, we present together the results obtained with both parsimony and bayesian methods when they support the same hypothesis for the ancestral states at key nodes (in square brackets). More detailed results from parsimony only at other nodes are described as well. When the methods produced incongruent results, the result obtained with each method will be detailed.

■ *Functional sex* - With parsimony, the ancestral state at all nodes was reconstructed as bisexual, except for [Lardizabalaceae] and [Menispermaceae], which were both ancestrally unisexual. The rjMCMC reconstructions were congruent with parsimony except for Ranunculales and [Ranunculaceae + Berberidaceae + Menispermaceae] which were reconstructed as unisexual.

■ *Perianth phyllotaxy*- Ancestral anthetic phyllotaxy of [Ranunculales] was whorled, with one transition to spiral in the ancestor of [Circaeasteraceae], and at least one within the [core Ranunculaceae].

■ *Perianth symmetry* - [Ranunculales] and all seven families were ancestrally actinomorphic except [Papaveraceae] which were ancestrally dissymmetric. Another transition towards dissymmetry occurred in *Epimedium* (Berberidaceae). Zygomophy evolved once in Delphinieae and once or twice within Fumarioideae.

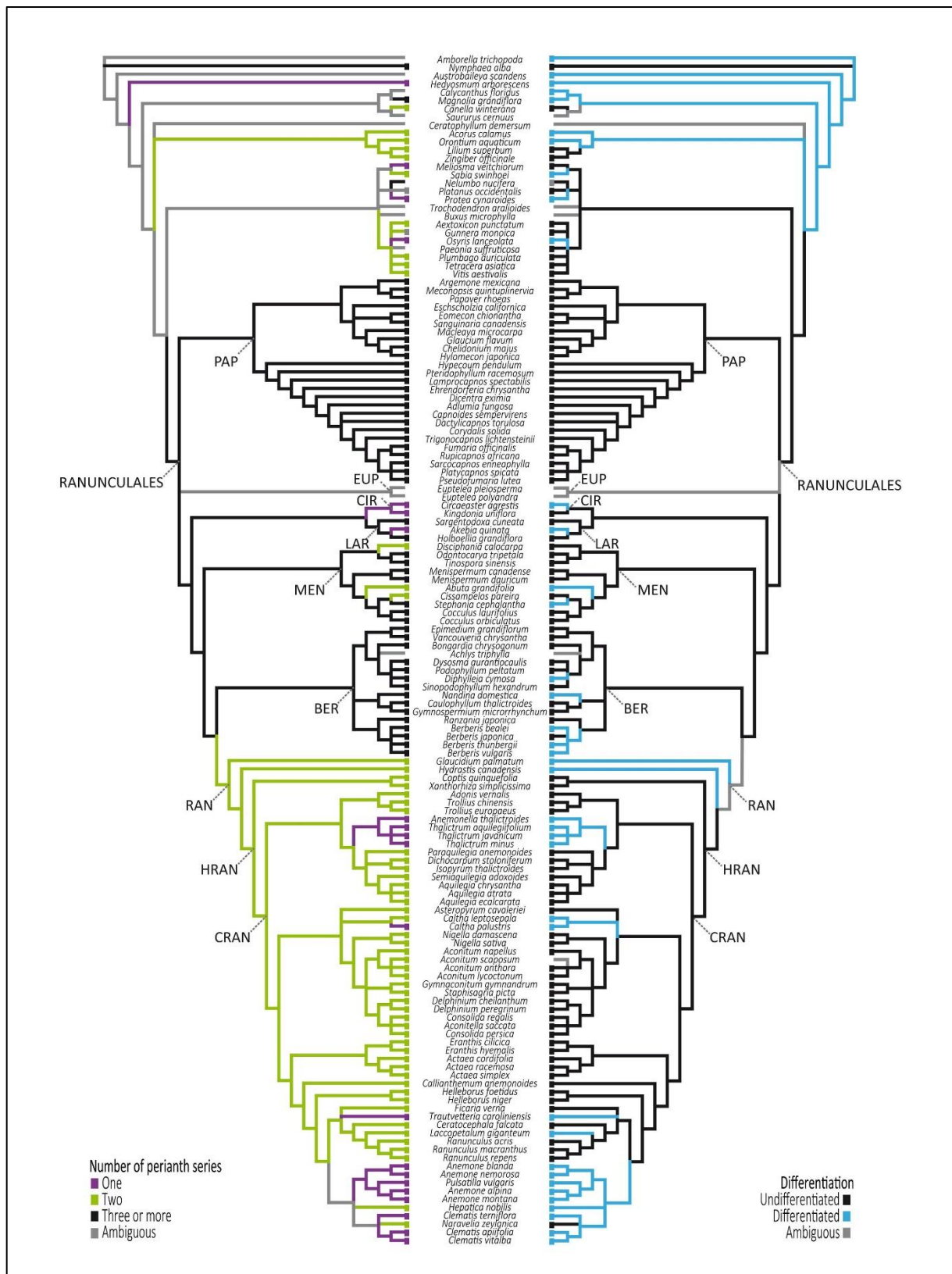


Figure 3 - Ancestral state reconstructions using parsimony on the constrained Bayesian tree. Pie charts represent the Bayesian posterior probabilities of character states estimated by rjMCMC for the nodes leading to Ranunculales, each family within Ranunculales, and core Ranunculaceae. Colour code is the same as for parsimony. The key nodes are indicated (BER=Berberidaceae, CIR=Circaeasteraceae, EUP=Eupteleaceae, LAR=Lardizabalaceae, MEN=Menispermaceae, PAP=Papaveraceae, RAN=Ranunculaceae, HRAN=Historical Ranunculaceae, CRAN=Core Ranunculaceae). Left: Character "Number of series". Right: Character "Differentiation".

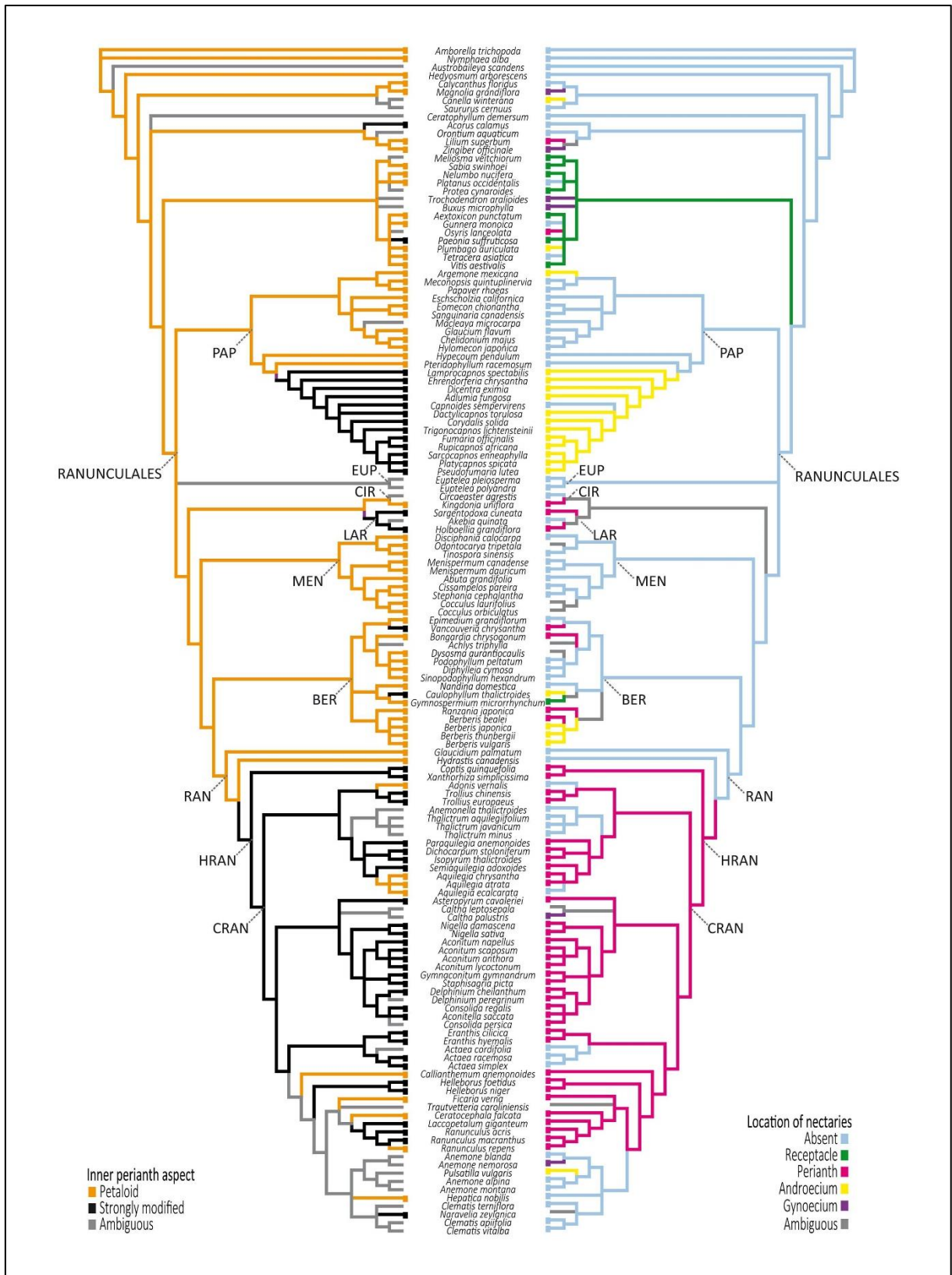


Figure 4 - Ancestral state reconstructions using parsimony on the constrained Bayesian tree. Pie charts represent the Bayesian posterior probabilities of character states estimated by rjMCMC for the nodes leading to Ranunculales, each family within Ranunculales, and core Ranunculaceae. Colour code is the same as for parsimony. The key nodes are indicated (BER=Berberidaceae, CIR= Circaeasteraceae, EUP=Eupteleaceae, LAR=Lardizabalaceae, MEN=Menispermaceae, PAP=Papaveraceae, RAN=Ranunculaceae, HRAN=Historical Ranunculaceae, CRAN=Core Ranunculaceae). Left: Character "Inner perianth aspect". Right: Character "Location of nectaries".

■ *Number of perianth parts* - With rjMCMC, [Papaveraceae] and [core Ranunculaceae] were reconstructed as having several perianth parts (5-10), [Lardizabalaceae], [Circaeasteraceae] and [Berberidaceae] as having many (11 and more), [Eupteleaceae] as having none. The rjMCMC reconstructions were uncertain for the other key nodes. Parsimony reconstructions were ambiguous for every node except [Papaveraceae], [Eupteleaceae], [Lardizabalaceae], [Circaeasteraceae] and [Berberidaceae] which had the same ancestral states as with the rjMCMC reconstructions. At least five transitions of the number of parts from several (5-10) to many (11 and more) occurred within Ranunculaceae, and at least two transitions from several to few (1-4).

■ *Perianth merism* - This character was reconstructed as ancestrally trimerous in [Ranunculales] with transitions to dimery in [Papaveraceae], *Epimedium* and [Ranunculaceae] (in parsimony, the ancestral state of [Ranunculaceae] was uncertain with rjMCMC). Historical Ranunculaceae were ancestrally pentamerous and there were two transitions to tetramery in *Thalictrum* and *Clematis* and two transitions to trimery in *Eranthis* and Anemoneae.

■ *Number of perianth series* (Figure 3a) - The ancestral state for the whole order was “three or more” series, from which one transition to the state “two series” occurred in the ancestor of the family [Ranunculaceae], where it was followed by six to ten transitions towards a single series. Reductions in the number of series also occurred in [Circaeasteraceae], twice within Menispermaceae and once within Lardizabalaceae.

■ *Differentiation* (Figure 3b) - The ancestor of [Ranunculales] had a differentiated perianth, from which undifferentiated perianths evolved repeatedly within Menispermaceae, Circaeasteraceae, Berberidaceae and Ranunculaceae. The ancestral state was ambiguous only for [Ranunculaceae], and resolved as differentiated for all other families (except for the perianthless [Eupteleaceae]). Historical and [core Ranunculaceae] were both ancestrally differentiated.

■ *Variability in the number of perianth parts* - The character was reconstructed by rjMCMC as uncertain for every node except [Papaveraceae] and [Lardizabalaceae] (which have a constant number of parts). On the contrary, the character state was resolved as constant number of perianth parts with parsimony, with transitions towards a variable number of perianth parts within Papaveraceae, Menispermaceae, Berberidaceae and Ranunculaceae, followed by several reversals within Ranunculaceae.

■ *Outer perianth aspect* - There were discrepancies between parsimony and rjMCMC concerning this character, which was resolved as sepaloid with parsimony and petaloid with rjMCMC for [Ranunculales], [Ranunculaceae + Berberidaceae + Menispermaceae], and [Papaveraceae]. [Ranunculaceae + Berberidaceae] and [Berberidaceae] were also petaloid with rjMCMC, and ambiguous with parsimony. Both methods were congruent for the ancestral state of [Menispermaceae] and [Circaeasteraceae], which was resolved as

sepaloid, while [Lardizabalaceae] and [core Ranunculaceae] were resolved as petaloid. Transitions from petaloid to sepaloid outer perianth organs occurred at least six times within historical Ranunculaceae.

■ *Inner perianth aspect* (Figure 4a) - The ancestral state of [Ranunculales] was resolved as petaloid, as well as the ancestral state of [Papaveraceae], [Circaeasteraceae], [Menispermaceae], [Berberidaceae], and [Ranunculaceae] (or this latter family, the ancestral state was uncertain with rjMCMC). Strongly modified inner perianth part appeared in Fumarioideae, [Lardizabalaceae], twice within Berberidaceae and in historical Ranunculaceae, with at least four reversals within the latter.

■ *Perianth parts fusion* - Perianth parts were ancestrally free for almost all nodes of the tree, except two transitions towards a fused perianth within Fumarioideae and within Delphinieae.

■ *Presence of spurs* - Spurs evolved four times independently in the order: within Fumarioideae, in *Epimedium*, in *Aquilegia* and in Delphinieae.

■ *Stamen number* - The ancestor of [Ranunculales] had few stamens (0-6), as well as the ancestor of [Papaveraceae], [Lardizabalaceae], [Circaeasteraceae], [Menispermaceae] and [Berberidaceae]. An increase in the number of stamens from few (0-6) to many (13-49) occurred in [Eupteleaceae], Papaveroideae and [Ranunculaceae] (from 0-6 to 13-49 with rjMCMC, from 0-6 to ≥ 50 with parsimony). Historical and [core Ranunculaceae] had ancestrally many stamens. Transitions from many (13-49) to more than fifty occurred several times within Papaveroideae and core Ranunculaceae.

■ *Carpel number* - The ancestral number of carpels of [Ranunculales], [Papaveraceae], [Eupteleaceae], [Circaeasteraceae], [Lardizabalaceae] and [Ranunculaceae] was unresolved with parsimony. With rjMCMC, the ancestral state was “more than twelve” for [Ranunculales], [Eupteleaceae], [Lardizabalaceae], [Ranunculaceae], “two” for [Papaveraceae], and “three to six” for [Circaeasteraceae]. Both methods reconstructed the ancestor of [Menispermaceae] as having three to six carpels, the ancestor of [Berberidaceae] as having a single carpel, and the ancestor of [core Ranunculaceae] as having more than twelve carpels. Several transitions towards a lower number of carpels occurred within core Ranunculaceae.

■ *Fusion of carpels* - The character state was ambiguous in the ancestor of the order with parsimony, and resolved as free carpels with rjMCMC. [Papaveraceae] was the only family with ancestrally fused carpels in Ranunculales. Fusion of carpels evolved once in Ranunculaceae, in *Nigella*.

■ *Position of nectaries* (Figure 4b) - Nectaries evolved repeatedly in different clades and in various locations within the flower. They were ancestrally absent in [Ranunculales] (but the state was ambiguous with parsimony), [Papaveraceae], [Eupteleaceae] and [Menispermaceae]. They appeared on the androecium once within Fumarioideae and

twice within Berberidaceae. They appeared independently on the perianth of [Lardizabalaceae] and [Circaeasteraceae] (ambiguous state with parsimony), and on the perianth of historical Ranunculaceae. [For Ranunculaceae], the ancestral state was reconstructed as “absence of nectaries” with parsimony and “nectaries on the perianth” with rjMCMC.



Table 1 - Interpretation of the results obtained with rjMCMC and parsimony for each character and each key node. NA = Non-applicable; level of confidence for characters up to three states: *=low, **=medium, ***=high (based on mean PP); level of confidence for characters with four states or more: °=low, °°=medium, °°°=high (based on confidence interval overlaps)

Key Nodes	Functional sex		Perianth phyllotaxis	
	rjMCMC	Parsimony	rjMCMC	Parsimony
Ranunculales	Unisexual ***	Bisexual	Whorled ***	Whorled
Ran+Ber+Men	Unisexual ***	Bisexual	Whorled ***	Whorled
Ran+Ber	Bisexual ***	Bisexual	Whorled ***	Whorled
Papaveraceae	Bisexual ***	Bisexual	Whorled ***	Whorled
Eupteleaceae	Bisexual ***	Bisexual	NA	Whorled
Circaeasteraceae	Bisexual **	Bisexual	Spiral ***	Spiral
Lardizabalaceae	Unisexual ***	Unisexual	Whorled ***	NA
Menispermaceae	Unisexual ***	Unisexual	Whorled ***	Whorled
Berberidaceae	Bisexual ***	Bisexual	Whorled ***	Whorled
Ranunculaceae	Bisexual ***	Bisexual	Whorled **	Whorled
Core Ranunculaceae	Bisexual ***	Bisexual	Whorled *	Whorled

Key Nodes	Perianth symmetry		Number of perianth parts	
	rjMCMC	Parsimony	rjMCMC	Parsimony
Ranunculales	Actinomorphic *	Actinomorphic	Uncertain	Ambiguous
Ran+Ber+Men	Actinomorphic ***	Actinomorphic	Uncertain	Ambiguous
Ran+Ber	Actinomorphic ***	Actinomorphic	Uncertain	Ambiguous
Papaveraceae	Dissymmetric ***	Dissymmetric	5-10 °°	5-10
Eupteleaceae	NA	Actinomorphic	None °°°	None
Circaeasteraceae	Actinomorphic ***	Actinomorphic	≥11 °	≥11
Lardizabalaceae	Actinomorphic ***	Actinomorphic	≥11 °	≥11
Menispermaceae	Actinomorphic ***	Actinomorphic	Uncertain	Ambiguous
Berberidaceae	Actinomorphic ***	Actinomorphic	≥11 °°	5-10
Ranunculaceae	Actinomorphic ***	Actinomorphic	Uncertain	Ambiguous
Core Ranunculaceae	Actinomorphic ***	Actinomorphic	5-10 °	5-10

Key Nodes	Perianth merism		Number of perianth series	
	rjMCMC	Parsimony	rjMCMC	Parsimony
Ranunculales	Trimerous °	Trimerous	≥3 °°°	≥3
Ran+Ber+Men	Trimerous °°	Trimerous	≥3 °°	≥3
Ran+Ber	Trimerous °	Trimerous	≥3 °	≥3
Papaveraceae	Dimerous °°°	Dimerous	≥3 °°°	≥3
Eupteleaceae	NA	NA	NA	NA
Circaeasteraceae	NA	NA	1 °°	1
Lardizabalaceae	Trimerous °°°	Trimerous	≥3 °	≥3
Menispermaceae	Trimerous °°°	Trimerous	≥3 °	≥3
Berberidaceae	Trimerous °°	Trimerous	≥3 °°°	≥3
Ranunculaceae	Uncertain	Dimerous	2 °°	2
Core Ranunculaceae	Pentamerous °	Pentamerous	2 °°	2

Key Nodes	Differentiation		Variability perianth parts	
	rjMCMC	Parsimony	rjMCMC	Parsimony
Ranunculales	Differentiated **	Differentiated	Uncertain	Constant
Ran+Ber+Men	Uncertain	Differentiated	Uncertain	Constant
Ran+Ber	Uncertain	Differentiated	Uncertain	Constant
Papaveraceae	Differentiated ***	Differentiated	Constant *	Constant
Eupteleaceae	NA	NA	NA	NA
Circaeasteraceae	Differentiated *	Differentiated	Uncertain	Variable
Lardizabalaceae	Differentiated **	Differentiated	Constant *	Constant
Menispermaceae	Differentiated ***	Differentiated	Uncertain	Constant
Berberidaceae	Uncertain	Differentiated	Uncertain	Constant
Ranunculaceae	Uncertain	Ambiguous	Uncertain	Constant
Core Ranunculaceae	Differentiated **	Differentiated	Uncertain	Variable

Key Nodes	Outer perianth aspect		Inner perianth aspect	
	rjMCMC	Parsimony	rjMCMC	Parsimony
Ranunculales	Petaloid ***	Sepaloid	Petaloid ***	Petaloid
Ran+Ber+Men	Petaloid ***	Sepaloid	Petaloid ***	Petaloid
Ran+Ber	Petaloid ***	Sepaloid	Petaloid ***	Petaloid
Papaveraceae	Petaloid ***	Sepaloid	Petaloid ***	Petaloid
Eupteleaceae	NA	NA	NA	NA
Circaeasteraceae	Sepaloid ***	Sepaloid	Petaloid ***	Petaloid
Lardizabalaceae	Petaloid ***	Petaloid	Strongly modified ***	Strongly modified
Menispermaceae	Sepaloid ***	Sepaloid	Petaloid ***	Petaloid
Berberidaceae	Petaloid ***	Ambiguous	Petaloid ***	Petaloid
Ranunculaceae	Petaloid ***	Ambiguous	Uncertain	Petaloid
Core Ranunculaceae	Petaloid ***	Petaloid	Strongly modified ***	Strongly modified

Key Nodes	Perianth parts fusion		Spurs	
	rjMCMC	Parsimony	rjMCMC	Parsimony
Ranunculales	Free ***	Free	Absent ***	Absent
Ran+Ber+Men	Free ***	Free	Absent ***	Absent
Ran+Ber	Free ***	Free	Absent ***	Absent
Papaveraceae	Free ***	Free	Absent ***	Absent
Eupteleaceae	NA	NA	NA	NA
Circaeasteraceae	Free ***	Free	Absent ***	Absent
Lardizabalaceae	Free ***	Free	Absent ***	Absent
Menispermaceae	Free ***	Free	Absent ***	Absent
Berberidaceae	Free ***	Free	Absent ***	Absent
Ranunculaceae	Free ***	Free	Absent ***	Absent
Core Ranunculaceae	Free ***	Free	Absent ***	Absent

Key Nodes	Stamen number		Carpel number	
	rjMCMC	Parsimony	rjMCMC	Parsimony
Ranunculales	0-6 °	0-6	≥12 °	Ambiguous
Ran+Ber+Men	0-6 °°	0-6	≥12 °	Ambiguous
Ran+Ber	0-6 °	0-6	≥12 °	Ambiguous
Papaveraceae	0-6 °	0-6	2 °	Ambiguous
Eupteleaceae	13-49 °°°	13-49	≥12 °	Ambiguous
Circaeasteraceae	0-6 °°°	0-6	3-6 °	Ambiguous
Lardizabalaceae	0-6 °°°	0-6	≥12 °	Ambiguous
Menispermaceae	0-6 °	0-6	3-6 °°°	3-6
Berberidaceae	0-6 °°°	0-6	1 °°°	1
Ranunculaceae	13-49 °	≥50	≥12 °°	Ambiguous
Core Ranunculaceae	13-49 °	13-49	≥12 °°	≥12

Key Nodes	Fusion of carpels		Position of nectaries	
	rjMCMC	Parsimony	rjMCMC	Parsimony
Ranunculales	Free ***	Ambiguous	Uncertain	Absent
Ran+Ber+Men	Free ***	Free	Uncertain	Absent
Ran+Ber	Free ***	Free	Perianth °	Absent
Papaveraceae	Fused ***	Fused	Absent °	Absent
Eupteleaceae	Free ***	Free	Absent °°°	Absent
Circaeasteraceae	Free ***	Free	Perianth °°°	Ambiguous
Lardizabalaceae	Free ***	Free	Perianth °°°	Ambiguous
Menispermaceae	Free ***	Free	Absent °°°	Absent
Berberidaceae	NA	NA	Uncertain	Absent
Ranunculaceae	Free ***	Free	Perianth °	Absent
Core Ranunculaceae	Free ***	Free	Perianth °°°	Perianth

DISCUSSION

METHODOLOGICAL REMARKS

Model-based methods for ancestral state reconstruction rely on phylogenetic trees containing information on evolutionary rates in addition to species relationships, i.e., with branch lengths. The two ways to obtain a tree with branch lengths is either to time-calibrate the tree using fossils, or to use only the inferred variation of evolutionary rates contained in the molecular sequences used to reconstruct the phylogeny. Time-calibrated trees are ultrametric, and overlook the potential variation in evolutionary rate between sister taxa (species or larger clades). For this reason, we chose to use a tree reflecting molecular evolutionary rates and not time, using frequently sequenced markers available from databases covering both the taxonomic and the morphological diversity of Ranunculales. Besides, there are very few identified fossils of Ranunculales (Rodríguez-de la Rosa *et al.* 1998; Sun *et al.* 2011), hence making calibration very uncertain. However, the choice of phylograms relies on the assumption that morphological and molecular evolutionary rates are correlated with each other, which can be questioned when the chosen molecular markers are from the chloroplast genome only (as it is the case here). Plastid markers are known to have limited power in resolving phylogenetic relationships depending on taxa. It is therefore not surprising that some nodes of the unconstrained resulting tree are poorly supported. This is also the case for the relationships among tribes within core Ranunculaceae. Until 2019, there was no phylogeny of Ranunculaceae in which relationships among tribes were both resolved and strongly supported (reviewed in Cossard *et al.*, 2016), but a new phylogeny of Ranunculaceae based on plastid genomes was recently proposed (Zhai *et al.* 2019a). Since its resolution and robustness is far better than all previous analyses, we used this topology to constrain several nodes in our phylogenetic analyses. Moreover, in order to avoid more biases in the ASR, poorly supported relationships between unconstrained nodes were collapsed. Hence, only uncertain relationships can vary in our ancestral states reconstructions in light of the most recent and robust topology; and no unnecessary uncertainty on strongly supported relationships is brought in the analyses.

Ancestral states reconstructed with rjMCMC and parsimony are most often similar. However, in several cases the results obtained with both methods are different with two situations. In some cases, the ancestral state is resolved with one method and unresolved with the other one. There are also a few cases where both methods give conflicting hypotheses for the ancestral state. Different/conflicting results between rjMCMC and parsimony can be accounted for by the sensitivity of each method to various biases. While parsimony is highly sensitive to the tree topology, the distribution of missing data and the choice of outgroups, Bayesian inferences can be biased by character state frequency

represented in the taxonomic sampling versus in nature, and by artefacts in branch length estimates (Lewis 2001). We considered relevant to use both parsimony and rjMCMC because the results can be discussed in light of these possible biases.

The rjMCMC method permits to select the best-fit model (model selection), or to globally estimate parameter values and ancestral states in all sampled models (model averaging). This is a great advantage especially when uncertainty on the best-fit model is high (Pagel and Meade 2006), which is the case here. For this reason, in the present study we chose to use the model averaging strategy.

RANUNCULALES ANCESTRAL FLOWER

To our knowledge, even if floral trait evolution has been studied in the past (see for example (Peter K. Endress and Doyle 2009), there has never been a formal hypothesis for the ancestral flower of the order as a whole. For the first time, we propose that this ancestral flower was hermaphrodite, actinomorphic, possessed a differentiated perianth composed of a minimum of three cycles of three organs each, an androecium composed of six stamens at least, and a gynoecium composed of two carpels. All organs were free. As a comparison, the ancestral flower of the whole eudicot clade, in which Ranunculales is the earliest diverging order, was reconstructed as having an undifferentiated dimerous perianth, a dimerous androecium, and a gynoecium composed of spirally arranged carpels (Sauquet *et al.* 2017). Both hypotheses (Ranunculales and eudicots) share the same ancestral state for perianth phyllotaxy (reconstructed as cyclic) and number of cycles (at least three). This challenges the traditional view that phyllotaxy in the ancestral perianth of eudicots, and even Ranunculales, was spiral, as already found with phylogeny-based analyses (Peter K. Endress and Doyle 2009; Sauquet *et al.* 2017). In our hypothesis for the ancestral flower of Ranunculales, the trimerous perianth is shared by the ancestral flower reconstructed for monocots, magnoliids, and angiosperms as a whole (Sauquet *et al.* 2017). This is in contrast with the dimerous state reconstructed for eudicots. There could have been a transition from trimery to dimery at the base of all eudicots, followed by a reversal at the base of the early-diverging Ranunculales; alternatively, the reconstruction could have been biased by the dimery of Papaveraceae and Proteaceae.

TRAIT EVOLUTION

As previously mentioned, both methods used for ancestral state reconstruction (rjMCMC and parsimony) gave congruent results for the vast majority of characters and nodes, with some exceptions where the ancestral state was resolved with one method and unresolved with the other. This was the case for example for the character perianth differentiation for example, for which rjMCMC couldn't resolve the ancestral state at some

nodes, or for the character number of carpels, for which parsimony gave an ambiguous state. The reconstructed ancestral states at most nodes were surprisingly conflicting for the character functional sex, and there were conflicts at some nodes for the character outer perianth aspect. In what follows we will discuss the results obtained for each character, comparing the methods, in light of the current knowledge on floral development and genes involved in floral architecture in Ranunculales.

Sex

This is the only case where the reconstructed ancestral states are different for all nodes between both methods. Knowing that the ancestral state for angiosperms, monocots, magnoliids and eudicots was hermaphrodite (Sauquet *et al.* 2017) and that the state is usually considered as plesiomorphic in angiosperms (Peter K. Endress and Doyle 2009), we expected that the ancestral flower of Ranunculales would be hermaphrodite, as is the case with parsimony. The unisexual state supported by rjMCMC could be explained by a bias in the outgroups sampled to represent the rest of eudicots in our study, where five out of 14 species sampled happened to have unisexual flowers, a frequency that is much higher than the actual occurrence in the wild (Renner and Ricklefs 1995; De Jong *et al.* 2008), possibly creating a bias. For this reason, we consider parsimony as more reliable for this particular character. The ancestral flower of Ranunculales would then have been hermaphrodite, and unisexual flowers would have evolved independently in Lardizabalaceae, which are monoecious (Zhang and Ren 2011), and Menispermaceae, which are always dioecious (Jacques and Bertolino 2008).

Perianth merism

The trimerous ancestral state reconstructed for Ranunculales, and for most key nodes in our study (except Papaveraceae and possibly Ranunculaceae), as in (Ronse de Craene *et al.* 2003) and (Peter K. Endress and Doyle 2009), was also hypothesized to be ancestral for mesangiosperms (Peter K. Endress and Doyle 2009; Sauquet *et al.* 2017), suggesting that the state could be plesiomorphic for Ranunculales and possibly homologous to the trimery of monocots and magnoliids. The dimerous ancestral state reconstructed for Papaveraceae is unambiguous, all members of the family sharing this state. It is less clear for Ranunculaceae, since the ancestral state is unresolved with rjMCMC. It cannot be excluded that the dimerous state reconstructed with parsimony for the family Ranunculaceae is biased by the dimerous flowers of *Glaucidium* and *Hydrastis*, successively first and second diverging genera within the family. In the case of *Hydrastis*, dimerous and trimerous flowers have been recorded (Tobe and Keating 1985; Peter K. Endress and Doyle 2009). If the first Ranunculaceae were indeed dimerous, there would have been a shift to pentamery at the base of Historical Ranunculaceae, the whole

situation representing a convergence with the transition from dimery to pentamery at the base of Pentapetaleae (Sauquet *et al.* 2017). Pentamery had already been proposed as the ancestral state for Historical Ranunculaceae, although with a very limited number of representatives for the clade (Ronse de Craene *et al.* 2003). It has to be stressed that in Ranunculaceae, merism is a very complex character, with frequent variation among series of organs within the perianth (like in Delphinieae for example), in addition to the variation observed among genera, making this character sometimes difficult to code for the perianth as a whole.

Perianth phyllotaxy

Phyllotaxy is usually defined as the way in which organs are initiated on a meristem, in terms of angles of divergence and intervals of time (plastochrons). In the case of spiral phyllotaxy, the plastochron and the angle of divergence (137.5° following a Fibonacci series) are constant between two successive organs (Mitchison 1977), while in the case of cyclic phyllotaxy, there is a rupture in the angle of divergence and the plastochron, within and among cycles. Ideally, distinguishing between cyclic and spiral phyllotaxy for a flower requires a study of the whole floral development, but such information is far from being available for the ca. 300,000 species of flowering plants. Secondary criteria can help infer floral phyllotaxy from mature flowers, such as the concentric distribution of floral organs around the floral axis (Endress and Matthews 2006). Knowing that some species have a phyllotaxy that is spiral during development but cyclic at anthesis, here, we chose to define perianth phyllotaxy in a functional way as the cyclic or spiral organisation of organs at anthesis, arguing that cyclic vs. spiral distribution of organs at anthesis affects floral symmetry (flowers with spirally arranged perianth organs are not strictly actinomorphic), potentially impacting pollinator attraction. Using this definition, perianth phyllotaxy was reconstructed as ancestrally cyclic for all nodes except Circaeasteraceae, which are described as having spiral flowers (Tian *et al.* 2007). For Papaveraceae, Lardizabalaceae, Berberidaceae and Menispermaceae, the underlying floral development is cyclic in the species for which it has been described (Peter K. Endress and Doyle 2009). Interestingly, using our definition the perianth of Ranunculaceae and Core Ranunculaceae was reconstructed as ancestrally cyclic, although the development is described as spiral for most species that have been examined (for example, see (Jabbour, Louis P Ronse De Craene, *et al.* 2009) for several Delphinieae and (Zhao *et al.* 2011) for *Nigella* and *Helleborus*) except a few genera (for example *Aquilegia*, (Tucker and Hodges 2005a)). Spiral phyllotaxy during development would then be derived within Ranunculales, and would have evolved repeatedly in angiosperms in spite of supposed evolutionary disadvantages (Endress and Doyle 2007; Sauquet *et al.* 2017; Reyes *et al.* 2018). Spiral organ inception may have prevented organ synorganisation in Ranunculaceae (contrary

to Fumarioideae for example), but may in turn have promoted the huge variability in floral organisation in the family, in terms of number of organs. It has to be noted that our conclusions on perianth phyllotaxy may not apply to the fertile organs of the flower, since phyllotaxy can vary among floral series, as discussed by (Ronse de Craene *et al.* 2003) and more recently by (Sauquet *et al.* 2017) and (Sokoloff *et al.* 2017).

Number of perianth parts and variability

While the ancestral number of perianth parts is resolved with both methods for each family, it remains unresolved for the Ranunculales. However, since a trimerous perianth composed of at least three series of perianth organs was identified as the ancestral state for the order, and considering that the ancestor of all eudicots likely possessed three series of perianth organs although in a dimerous context (Sauquet *et al.* 2017), it seems reasonable to suggest that the ancestral flower of Ranunculales possessed nine perianth organs. From this ancestral state, transitions towards dimery occurred in Papaveraceae, and the perianth was completely lost in Eupteleaceae (Ren *et al.* 2007). Increase in the number of perianth parts occurred in the ancestor of [Lardizabalaceae + Circaeasteraceae] and in Berberidaceae. Since the ancestral state for Menispermaceae is unresolved, it is not possible to know whether those increases happened independently or in the ancestor of “core” Ranunculales (all families except Papaveraceae and Eupteleaceae). The ancestral state is unresolved for Ranunculaceae as currently defined, but Historical Ranunculaceae (all Ranunculaceae except *Hydrastis* and *Glaucidium*) were reconstructed as having a perianth likely composed of ten organs in two cycles of five organs each, followed by repeated reduction or increase in organ number during the diversification of the family. This is reflected by the character “variability of perianth organ number”, for which the state is resolved as constant (no variability) at all key nodes except Core Ranunculaceae with parsimony (unresolved with rjMCMC). We are aware that our choice to define and consider this character is debatable, but its merit is to highlight the contrast between clades with ancestral cyclic phyllotaxy, reconstructed as having a constant number of perianth organs, and clades with ancestral spiral phyllotaxy, reconstructed as having a variable number of perianth organs. This supports previous works arguing that spiral development allows flexibility in organ number (Endress and Doyle 2007).

Perianth symmetry

Unsurprisingly, the pattern obtained here for the character symmetry is consistent with previous studies (Damerval and Nadot 2007; Reyes *et al.* 2016). The ancestral state for Ranunculales, and all key nodes except Papaveraceae is fully resolved as actinomorphy. Transitions towards dissymmetry occurred once in the ancestor of

Papaveraceae, and once in *Epimedium* (Berberidaceae). Zygomorphy evolved at least once from dissymmetry within subfamily Fumarioideae (Papaveraceae) as already shown (Sauquet *et al.* 2015), and twice from actinomorphy, in the genus *Cissampelos* (Menispermaceae), and in the ancestor of tribe Delphinieae (Ranunculaceae), where it could have triggered species diversification, considering the large number of species composing this tribe (*ca.* 650 species) with regard to the rest of the family (2525 species), as already investigated before (Jabbour, Louis P Ronse De Craene, *et al.* 2009).

Number of perianth series and differentiation

In previous works, the ancestral number of perianth whorls for Ranunculales was uncertain (Ronse de Craene *et al.* 2003) or partially resolved as “more than two” (Peter K. Endress and Doyle 2009). The present study is not in contradiction but adds further precision by suggesting that the ancestral state would be “three or more” series. Interestingly, in most Ranunculales the series are distinct and relatively well differentiated with no intermediate organs, even in flowers with spiral phyllotaxy during development, like in Delphinieae for example. The coding was therefore unambiguous.

The complete loss of perianth in Eupteleaceae is well supported here, confirming the most common hypothesis (Ren *et al.* 2007). Flowers with strictly more than three whorls occur in Berberidaceae (Zhao *et al.* 2016) and in Lardizabalaceae (Zhang and Ren 2011), suggesting that the ancestral state for Ranunculales may well have been three whorls, and this number further increased only in these two families. Several reductions of the number of series occurred then. Transitions from three to two whorls occurred in Menispermaceae and at the base of Ranunculaceae, with further repeated losses of one series within Ranunculaceae. This pattern suggests that the transition from three to two series is due to a single loss of perianth organs in the ancestor of Ranunculaceae; therefore, two series, when present, are likely homologous throughout all Ranunculaceae. Concerning species with a single series of perianth organs, even if traditionally the uniseriate perianth of Ranunculaceae was considered as a calyx, from a strict morphological point of view the homology is difficult to assess. For example, the series petaloid organs of the flowers of *Caltha* and most *Thalictrum* species could be homologous or not, since the loss of one series has occurred independently in both genera.

Evo-devo studies of the floral identity genes are precious here to guide homology hypotheses between whorls and thus produce hypotheses on which whorls were lost and which whorls were duplicated when their number increases. Furthermore, duplication events that happened early in the evolution of Ranunculales can permit to track the expression of different copies within the same gene families, helping to infer organ identity further than by just by looking at their position (Rasmussen *et al.* 2009). Studies

of the spontaneous floral dimorphism of *Nigella damascena* (one morph has a perianth differentiated in sepals and petals and the other one is devoid of petals) have highlighted the role of a paralog of the gene *APETALA3-3* in petal identity (Gonçalves *et al.* 2013), homolog to the B function gene *APETALA3* of *Arabidopsis thaliana* (Bowman *et al.* 1989). More generally, this gene is expressed in the inner perianth organs of Ranunculaceae et des Berberidaceae (Rasmussen *et al.* 2009), suggesting that the series are indeed homologous. Moreover, *AP3-3* is not expressed in the outer perianth organs of Ranunculaceae, even when petaloid, further supporting the homology of perianth series in all Ranunculaceae (Zhang *et al.* 2013). Between Ranunculaceae and Berberidaceae, the expression of *AP3-3* provides arguments towards the homology of the inner series of Ranunculaceae and the inner whorls of Berberidaceae (Rasmussen *et al.* 2009). Based on these results, we can suppose that the third perianth whorl of Berberidaceae was gained by the duplication of the inner whorl in their ancestor, and that Ranunculaceae lost the outermost series. The expression of B-class MADS-box genes has been studied in two Lardizabalaceae species. In *Sinofranchetia chinensis*, which as a 4-whorled perianth, *AP3-3* is expressed in both inner whorls, which would then be homologous to the inner perianth organs of Ranunculaceae and Berberidaceae, while the outer whorls, in which the gene is not expressed, would be homologous to the outer perianth organs of Ranunculaceae and Berberidaceae (Hu *et al.* 2012). Interestingly, in *Akebia trifoliata*, *AP3-3* is expressed in the three petaloid organs composing the perianth (Shan *et al.* 2006). The authors argue that based on the development the perianth organs are likely homologous to sepals and that AP3 genes would be responsible for the petaloidy of the sepals, but the comparison with the rest of Ranunculales rather suggests that these petaloid organs would actually be homologous to inner perianth organs. Altogether, this leads us to suggest that the increase in whorl number in the ancestor of Lardizabalaceae would have resulted from duplication of the inner whorl of an ancestral flower with three whorls, and that outer whorls were lost in *Akebia*, and perhaps elsewhere in the family. Since Papaveraceae seem to have retained the plesiomorphic number of whorls i.e., three, evo-devo comparison between whorls of flowers from this family could provide precious information, as already pointed by (Damerval and Becker 2017a).

As to differentiation, Ranunculales are reconstructed as being ancestrally differentiated, which is congruent with previous work (Peter K. Endress and Doyle 2009). If eudicots were indeed ancestrally undifferentiated as suggested in (Sauquet *et al.* 2017), differentiation therefore evolved independently in Ranunculales and in other eudicots, with repeated reversals to an undifferentiated perianth among Ranunculales, although in none of the key nodes. In many cases, the loss of differentiation is simply due to a reduction of the perianth to only one whorl or series, such as in *Circaeaster* (Circaeasteraceae), *Akebia* (Lardizabalaceae), and *Anemonella*, *Thalictrum*, *Caltha*,

Trautvetteria, *Anemone* and *Clematis* (Ranunculaceae). Undifferentiation also evolved in taxa along with a transition from three to two whorls of perianth organs, such as *Abuta* (Menispermaceae), and *Glaucidium*, *Hysdrastis*, and *Laccopetalum* (Ranunculaceae). This is the sign that the lost whorl had a different aspect than the remaining two, and had also probably a different function. In this regard, differentiation (functional trait) and the number of series (structural trait) are interdependent traits in Ranunculales. In the case of Berberidaceae, the perianth repeatedly became undifferentiated but it is not possible to correlate this functional transition to the structural change in the number or whorls since the number of whorls can vary in a way our coding doesn't take into account (they can have more than three whorls of perianth organs), and because there is no hypothesis on their ancestral state in the literature (Zhao *et al.* 2016).

Outer and inner perianth aspect

According to our results, the inner perianth was ancestrally petaloid in Ranunculales and all families except Lardizabalaceae, with three evolutionary transitions towards a modified inner perianth within the order. One took place at the base of Lardizabalaceae, which usually have strongly reduced nectariferous petals (Zhang and Ren 2011). In this family, as mentioned above the petaloid perianth organs of *Akebia* could be homologous to petals, suggesting that the loss of the outer whorls would have been followed by a reversal to petaloidy of the remaining organs. The second transition towards modified inner perianth organs occurred within Papaveraceae at the base of subfamily Fumarioideae (although this is supported only with parsimony), where the petals are spurred and fused at the top, acting as nectar-storing organs (Endress and Matthews 2006). The single transition towards modified inner perianth organs that occurred at the base of the Core Ranunculaceae suggests that the “ranunculacean petals”, which are traditionally called “nectary organs” (Kosuge 1994; Erbar *et al.* 1999) because they act as nectar storing organs rather than acting as visual cues for pollinators, would all be homologous in spite their remarkably diverse shapes (tubular in *Eranthis* and *Helleborus*, stalked and spurred in *Delphinium* et *Aconitum*, or spatulate in *Actaea*, (Zhai *et al.* 2019a). The petaloid inner perianth organs of *Adonis*, *Aquilegia* and all members of the clade [Callianthemaeae + Helleboreae + Anemoneae + Ranunculeaeae] would result from repeated reversals towards petaloidy.

From an evolutionary point of view, the use of the term “petal” to describe the internal perianth organs in Ranunculales is controversial, not because of their possible staminodial origin but because they may not be homologous to the petals of the core eudicots (Endress and Matthews 2006). Issues related to the origin (from bracts or stamens), homology, and identity of perianth organs across angiosperms have been discussed (Ronse de Craene *et al.* 2003). In spite of multiple origins of petals in eudicots,

advances in floral evo-devo show that the same genes have been repeatedly recruited for the development and specialisation of these organs, leading some authors to introduce the concept of deep homology among all eudicot petals (Irish 2009).

Whereas both ASR methods gave congruent results for the inner perianth aspect, they are conflicting for the outer perianth. The PP of the Bayesian analysis supports petaloid sepals as the ancestral state for all Ranunculales, contrary to the situation found in most eudicots, including the outgroups selected for the present analysis. If petaloid sepals were indeed the ancestral state for Ranunculales, the sepaloid sepals of Menispermaceae, Circaeasteraceae and Papaveroideae would then be derived. From an evolutionary point of view, our results suggest that the outer perianth organs of Ranunculales, so-called sepals, would be homologous to the sepals of all other eudicots, in spite of their different aspect. A-class genes responsible for sepal identity have been less studied than B-class genes, but in homologs of the MADS-box gene *AP1* of *Arabidopsis* have been found to be involved in sepal identity (Monniaux and Vandebussche 2018). This function has been little studied in Ranunculales (Damerval and Becker 2017a) and further investigations would help to understand the extensive variation of the perianth across the order.

The petaloid state found for the ancestral sepals of Ranunculales in the present study may of course have been influenced by our choice of coding this character for the different species, in particular for Fumarioideae, which are described as having colourful but small and caducous sepals, a state that we chose to consider as intermediate between truly sepaloid and truly petaloid sepals, and were coded as missing data.

Our results obtained for all the perianth characters suggest that the ancestral flower of Ranunculales would have had a perianth composed of two categories of petaloid organs (like in *Galanthus nivalis*, for example), in several series. The evo-devo studies mentioned above lead us to hypothesize that the outer organs were petaloid and arranged in two identical series, the inner series being different. This inner series would have been duplicated in Lardizabalaceae, while one of the outer series would have been lost in Ranunculaceae. Studying floral identity genes in Menispermaceae will be crucial to validate, or invalidate, this hypothesis.

Modified inner perianth parts and location of nectaries

As previously discussed, the petals of Ranunculales were ancestrally petaloid. The emergence of elaborate shapes and heavy modifications of the petals leading to the loss of petaloidy occurred several times (Figure 4a). Based on morphology and development, the most commonly accepted hypothesis was that these modified organs would have evolved multiple times, recruited from modified stamens (Ronse De Craene and Smets 1995; Erbar *et al.* 1999), because their primordia are indistinguishable from those of the

stamens (as in *Asteropyrum*, (Zhao *et al.* 2012), *Helleborus* and *Nigella*, (Zhao *et al.* 2011); or also *Adonis*, (Ren *et al.* 2009)). However, from evo-devo studies and the present study, it is now likely that the nectary organs of Historical Ranunculaceae evolved once, and were further lost repeatedly. They are homologous to petals, which were ancestral in Ranunculales and have therefore a single ancient origin. They could have been recruited from stamens, but in the ancestor of Ranunculales rather than within Ranunculaceae. The strong modification of the petals, leading to the so-called “ranunculacean petals” originated at the base of Historical Ranunculaceae, representing a synapomorphy for this latter clade.

The petals were also modified independently in Berberidaceae for the secretion and storing of nectar, like in *Epimedium* for example (Endress 1995; Zhao *et al.* 2016). Expression studies of the *AP3-3* gene support the homology of the inner perianth organs between Berberidaceae and Ranunculaceae (Rasmussen *et al.* 2009). In Papaveraceae, although the petals are not nectariferous (nectaries are borne on stamens), they evolved a highly elaborate three dimensional shape with a nectar-storing pouch, and they are fused at the apex, hiding the reproductive organs at anthesis (LIDEN and M 1986). These organs have an important function as nectar-collecting and storing structures (Endress and Matthews 2006). The “nectar leaves” present in some Lardizabalaceae were sometimes described as staminodes (Zhang and Ren 2011), but in this family too evo-devo studies suggest a petal identity for these organs, since a homolog of *AP3-3* is found to be expressed (Hu *et al.* 2012). When present, these nectariferous petals are organised in two series (Zhang and Ren 2011), suggesting duplication of the petals in this family.

Concerning the location of nectaries, the two methods used for ASR lead to two different hypotheses (Figure 4b). For the key nodes Ranunculales, [Menispermaceae + Berberidaceae + Ranunculaceae] and Berberidaceae, the ancestral state obtained with parsimony is an absence of nectaries while the state is uncertain with rjMCMC. We prefer to consider the state as uncertain, in the absence of arguments supporting one method over the other. Eupteleaceae and Menispermaceae are devoid of nectaries and the ancestral state was reconstructed as absence with both methods for both families. Nectaries appeared on the perianth of Lardizabalaceae and of Circaeasteraceae. These two families being sister-group, it may be hypothesized that the nectaries evolved on the perianth of their common ancestor. The nectaries of Fumarioideae are borne on the androecium and are located at the base of the stamens (LIDEN and M 1986). These nectaries appeared independently from the nectaries of other Ranunculales and would represent a synapomorphy of the clade containing all Fumarioideae except *Hypecoum* and *Pteridophyllum*.

The evolution of nectaries within Berberidaceae appears somewhat stochastic in this study. With parsimony, there are four independent origins of nectaries on the perianth, two on the androecium and one on the receptacle. Variation of the presence or absence of nectaries within the family was already discussed in developmental studies (Zhao *et al.* 2016), although without considering their position. Several species in our dataset were scored following sources such as floras or pictures from biodiversity databases, when no developmental or morphological study could be found. It is possible that the position of nectaries was erroneously described (glands located on the receptacle or at the base of petals or stamens can be difficult to tell apart). This kind of bias could overestimate the number of origins of nectaries within Berberidaceae, but the results obtained here nevertheless highlight the presence of variation in this family. The uncertainty and discrepancies between parsimony and rjMCMC for the key nodes Berberidaceae and [Berberidaceae + Ranunculaceae] leave open the question of a common origin of nectaries borne on petals in these two families. Recently in Ranunculaceae, homologs of the STYLISH gene family were found to control nectary development in *Aquilegia* (Min *et al.* 2019). Investigations targeted on these genes could help answer this question.

Within Ranunculaceae, both ASR methods gave congruent result for the ancestor of Core Ranunculaceae. Nectaries were ancestrally present on their perianth, and even on the perianth of the ancestor of Historical Ranunculaceae (reconstructed only with parsimony). The distribution of the state “nectaries on the perianth” mirrors the one of the “strongly modified” petals in Ranunculaceae. The importance of the functional role of these elaborate nectar-producing petals in pollination, and thus the importance of their evolution for the Ranunculaceae was already stressed, but under the hypothesis of their multiple origin (Endress 1995; Erbar *et al.* 1999; Endress and Matthews 2006). Here we show these elaborate organs are probably all homologous and thus could be a key innovation of Historical Ranunculaceae. Within this family, there are a few records of nectaries borne elsewhere in the flower, represented in our dataset by *Caltha palustris* and *Anemone nemorosa* (nectaries borne on the gynoecium) and *Anemone pulsatilla* (nectaries borne on the androecium). These species have a perianth composed of a single series of petaloid organs. Their closest relatives have two series of perianth organs with nectaries located on the perianth, when present. The production of nectar could have been transferred to the gynoecium or to the androecium, to compensate for the loss of the series bearing the nectaries in their ancestors. It should be noted that gynoecial nectar can sometimes not be formally nectar but lipidic stigmatic secretions, as it is probably the case for *Caltha palustris* (Endress 1995), supporting a different origin of nectaries in this species.

Number of stamens

Although this character is extraordinarily variable across angiosperms (from on stamen in *Piper* to over a thousand in *Adansonia*, for example) even within families (in Arecaceae for example, (Nadot *et al.* 2011), it is often overlooked in studies on floral evolution. In some descriptions, the information given on stamen number can be “numerous” when the number is higher than 10-15. We show here that stamen number increased repeatedly in Ranunculales: in Papaveroideae, Eupteleaceae, within Menispermaceae and Berberidaceae and in the ancestor of Ranunculaceae, in agreement with previous studies (Damerval and Nadot 2007; Peter K. Endress and Doyle 2009). The ancestral state “0-6” fits with the hypothesis of an ancestral trimerous flowers for Ranunculales, Menispermaceae and Berberidaceae. In Historical Ranunculaceae and Core Ranunculaceae, the number of stamens is strictly more than 12, which means the transition to pentamery does not completely account for this increase, as ten stamens would be expected since they seem to be organized in two whorls in Ranunculales (Peter K. Endress and Doyle 2009). A transition towards a spiral development of the androecium could explain this number, as reconstructed before (Peter K. Endress and Doyle 2009).

Number and fusion of carpels

The ancestral number of carpels is ambiguous with parsimony and poorly supported with rjMCMC for most of the key node, hence the evolution of this character will not be discussed at length here. Surprisingly, even the ancestral state for Papaveraceae is not resolved, although it seems to be two with high levels of confidence due to the low level of variation in this group Papaveraceae (Sauquet *et al.* 2015). Berberidaceae had a single carpel, which is consistent with all the descriptions of the family and an already stable synapomorphy for the family (Zhao *et al.*, 2016 and references within), Menispermaceae probably had ancestrally 3-6 carpels, and Core Ranunculaceae had 12 or more carpels. It is impossible to know whether this latter state is derived or plesiomorphic using other studies as a comparison, because this character was reconstructed either in a really broad context with only a few Ranunculaceae, or the character coding did not reflect the diversity within Ranunculaceae. For example, in (Wang *et al.* 2009), the state for the highest possible number of carpels was “more than three”.

We found that carpels were ancestrally fused in Ranunculales with rjMCMC while (Peter K. Endress and Doyle 2009) reconstructed the carpels as ancestrally free, however with a topology in which monocots were sister to the magnoliids, while in our study monocots are sister to the eudicots, highlighting the influence of outgroups on ASR. Fusion of carpels is common in monocots and eudicots, and may be ancestral in monocots

(Sokoloff *et al.* 2013). According to (Peter K. Endress and Doyle 2009), post-genital fusion could be ancestral for mesangiosperms, followed by multiple losses.

Scenario of loss and specialization

Elaborating on these ancestral state reconstructions, we produced a scenario for perianth evolution in Ranunculales based on a combination of specialisations, gains and losses of organ series (Figure 5). From an ancestral Ranunculales flower with three differentiated petaloid perianth series, the outermost organs would have evolved twice towards sepaldoidy in the ancestral flower of Papaveraceae, or the whole perianth would have been lost in the ancestor of Eupteleaceae. The ancestral perianth would have been retained in the ancestor of [Lardizabalaceae + Circaeasteraceae], with subsequent loss of two perianth series in Circaeasteraceae, which would have evolved towards spiral phyllotaxy at anthesis of the remaining series (the ancestral aspect, petaloid or sepaldoid, is unclear), while in Lardizabalaceae, one series of organs was gained and the two inner series became specialised and modified as “nectary leaves”, both outer series remaining petaloid. The ancestor of [Menispermaceae + Berberidaceae + Ranunculaceae] and of [Berberidaceae + Ranunculaceae] would have retained the ancestral perianth of Ranunculales, with further specialisation towards sepaldoidy of the outer series in Menispermaceae, like in Papaveraceae. The ancestral flower of Berberidaceae would have gained an extra series of petaloid organs, resulting in their typical perianth described as having two cycles of petaloid sepals and two cycles of petals, while one of the outer series would have been lost in the ancestor of Ranunculaceae, both remaining series being

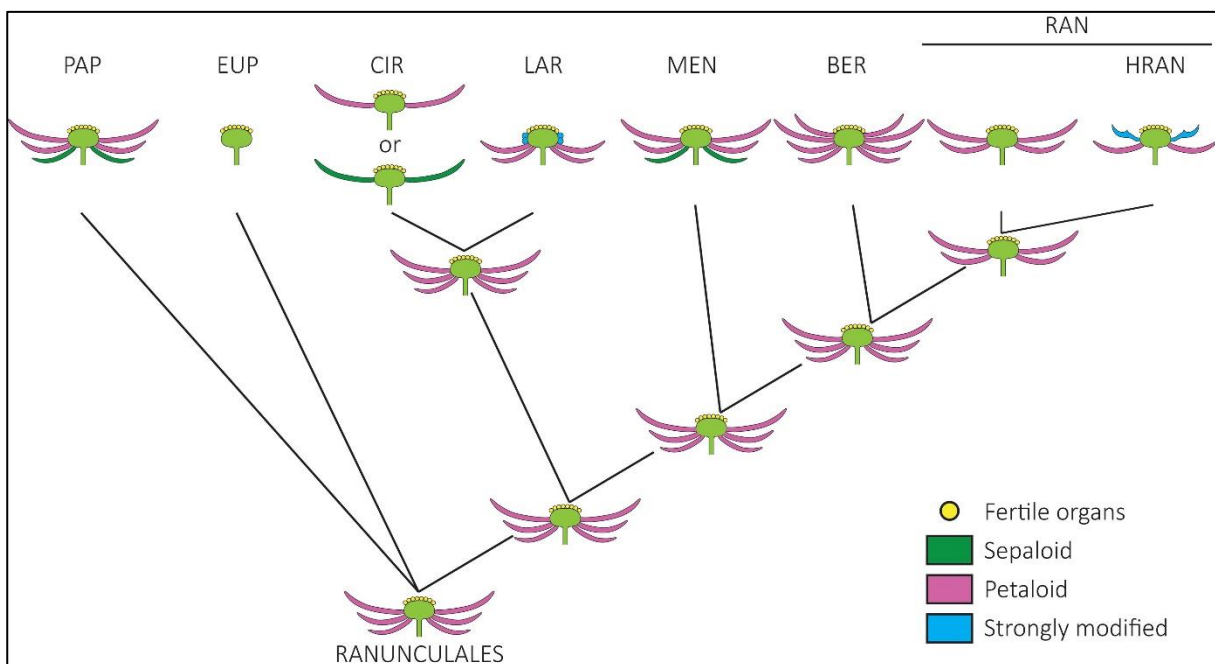


Figure 5 - Evolutionary scenario of the evolution of perianth structure and differentiation. Ancestral states concerning fertile organs are not shown.

different but petaloid. Within Ranunculaceae, the ancestor of Historical Ranunculaceae would have evolved the specialised typical “ranunculacean petals”, which would have been retained (or lost) in Core Ranunculaceae.

This scenario, based on ASR performed on a well sampled and well resolved phylogeny of Ranunculales, confirms and refine studies. The ancestral differentiation of the perianth at the scale of Ranunculales could result from different origins of the organs (bracteoles of staminodes), as already extensively discussed based on morphology (Kosuge 1994; Endress 1995; Ronse De Craene and Brockington 2013), and as suggested by developmental genetics (Zhang *et al.* 2013). The possible loss of one series from an ancestral perianth with series in Ranunculaceae had been briefly suggested by Ronse De Craene, Soltis, & Soltis, (2003) but little discussed. The scenario proposed here questions the notion of petal, since the same word is used to designate organs that are analogous with similar functions, or organs that are homologous with different functions as already discussed by (Ronse De Craene and Brockington 2013). The same rationale applies to the term “sepal” used to designate the outermost homologous organs with a protective function in Papaveraceae and Menispermaceae, and to designate the petaloid outer organs of Ranunculaceae, which have a different origin in this latter case since they are probably homologous to the innermost outer organs, the outermost series having been lost.

This scenario is of course only a hypothesis, on the one hand because it is highly dependent upon phylogenetic relationships among Ranunculales, and on the other hand because it relies on ancestral state reconstructions that rely themselves on homology hypotheses based on the current knowledge on flower development. However, this scenario can prove useful to guide future evo-devo studies aiming at testing the identity of the different perianth organs and their homology across families. For example, homologs of *AP3-3* are expected to be expressed in both inner perianth series of Berberidaceae but not in the two outer series, and they are expected to be expressed also in the inner perianth organs of Menispermaceae but not in both outer series although the outermost series only is sepaloid, the innermost outer series being petaloid.

Characters linked to pollination

Studying floral evolution is crucial to understand the natural history of angiosperms, since the flower has played a major role in shaping the extraordinary diversity of this group of land plants. This has taken place largely through the interaction with pollinating agents. Most of the traits examined in this study likely have an adaptive value with regard to pollination, and some (like bilateral symmetry, pentamery, or perianth differentiation) have even been proposed as key innovations (Endress 2011) *i.e.*, their origin in a clade

would have triggered species diversification. To construct evolutionary scenarios based on adaptive hypotheses, it is primordial to identify ancestral states, and hence give a direction to evolution, to ensure that the traits identified as adaptations are indeed evolutionary novelties. In what follows, we will discuss traits directly related to the interaction with pollinators, and the potential adaptive value of these traits. It is generally admitted that the perianth has three functions in the reproduction of flowering plants (Endress and Matthews 2006): i) protect floral organs during development - this function is assumed by the sepals in eudicots, or by the outer tepals in monocots, or by the whole perigone in flowers with a single series of perianth organs, ii) attract pollinators by visual cues - this function is usually assumed by the petals in eudicots, and by the whole perianth in monocots with undifferentiated perianth, iii) reward floral visitors by the production of nectar, or by allowing part of the pollen to be consumed.

Among Ranunculales, the characters concerning perianth features and nectary location are the most closely linked to pollination, hence to reproductive success. In Eupteleaceae, the loss of perianth combined with an increase in stamen number (potentially leading to an increase in pollen production) suggest adaptation to wind pollination, which has indeed been observed (Ren *et al.* 2007). The sepaloïdy of the outer perianth organs of Papaveraceae, Circaeasteraceae and Menispermaceae, derived from an ancestral petaloïdy hypothesized here, could indicate a change of strategy favouring protection, leaving the function of attraction restricted to the inner organs. This could represent an independent origin of a differentiated perianth with a double function of protection and attraction, as found in the vast majority of core eudicots (Ronse De Craene *et al.* 2003), versus an ancestral differentiated perianth with a single function of attraction as suggested by our results. Pollination is unknown in Circaeasteraceae, but their low specific diversity could result from their spiral phyllotaxy, which seems to be a major selective disadvantage (Reyes *et al.* 2018). The states for the ancestral flower of Ranunculales would correspond to a fly pollination syndrome, according to (Endress 1995), which would have been retained in Lardizabalaceae and Menispermaceae.

The possible roles of modified petals have been discussed by (Endress and Matthews 2006). In Ranunculales, the particular petal morphology qualified “elaborate” is usually thought to serve as a reservoir for the nectar enhancing the storage capacity of the flower and the amount of reward available for the pollinators, whether the nectaries are located

on the petal itself or elsewhere in the flower, like in Fumarioideae where the nectar is produced by nectaries borne on stamens and stored in the pouches of the petals. A recent study conducted on the pollination of *Ranunculus* species (Min *et al.* 2019), showed that the flowers, which typically have flat petals bearing a nectary scale, are pollinated by a relatively low number of insect categories, suggesting some specialisation in pollination, although buttercup flowers, with their open corolla, numerous stamens and presence of nectar, are usually viewed as generalists (Tamura 1993). More generally, the diversity of shapes of the elaborate petals of Ranunculaceae, at the intergeneric level but also among species of the same genus, like in *Nigella*, could allow specialisation in pollination.

The petaloid sepals in most Ranunculaceae (and elsewhere in the Ranunculales) question the function of protection. The sepals, when sepaloid, are usually thicker and more coriaceous (to some extent) than the petals, ensuring protection against biotic or abiotic damages. Petaloid sepals are similar to the petals and intuitively potentially less protective than “true” sepals. The toxins produced by most Ranunculaceae may ensure the protective function by chemical means, rather than by physical means as the sepals would do (Kubitzki 1995). It is also possible that bracts or leaves ensure protection of the developing floral buds.

The diversity of perianth traits in Ranunculales and particularly in Ranunculaceae, which have evolved nectar spurs and zygomorphy, raise the question of whether some of these traits may have played a role in species diversification. This has been shown in the genus *Aquilegia*, where spur length had an effect on species diversification (Hodges 1997). Spurs combined with zygomorphy and a relatively low number of stamens are also present in tribe Delphinieae (Jabbour and Renner 2012). Interestingly, this combination of traits has been described as one of the most performant combination across angiosperms as a whole (Litt *et al.* 2016), which could explain the large species diversity of Delphinieae that gather almost a quarter of the total number of Ranunculaceae species (Jabbour, Louis P Ronse De Craene, *et al.* 2009).

In addition to nectar, or as an alternative to nectar, pollen is also a large source of food for floral visitors, as it is the case in Annonaceae (Saunders *et al.* 2012). The variation in stamen number observed across Ranunculales, among and within families (in Papaveraceae and Ranunculaceae) is intriguing and unexplained so far. Whether an increase in stamen number would have evolved as an alternative to nectar remains an

open question, although stamen number does not necessarily correlate to pollen quantity (Cruden 2000).

It is necessary to stress the importance and the need of field pollination studies to discuss these hypotheses any further. Indeed, pollinators are confidently known for only a very small number of species and approximations through hypothetical pollination syndromes can be hazardous, especially in the case of insect pollination (Ollerton *et al.* 2009). Furthermore, all of these hypotheses could be investigated in the context of diversification studies if a reliable timeframe were available for the whole order. Indeed, the correlation between innovation and an increase in diversification rates is a better argument for adaptation than simple discussion of the traits and taxonomic diversity such as here (Meara *et al.* 2016).

THE PARTICULAR CASE OF RANUNCULACEAE

The delineation of several families of Ranunculales has changed over time from one classification to the other. In most cases, the changes were minimal (like the inclusion of Kingdoniaceae in Circaeasteraceae), except for the family Fumariaceae that was included in Papaveraceae, in which two subfamilies are now recognized (Papaveroideae and Fumarioideae), and for Ranunculaceae. This latter family was traditionally described as a “famille par enchaînement” (Mangenot 1973; Bonnier and Douin 1990). In a phylogenetic paradigm, this concept does not make sense because it refers to a gradualist vision of evolution. Classifications are now mainly based on molecular phylogenies, and phenotypic synapomorphies are superimposed on these phylogenies to discuss the delineations and ranks of clades (Wang *et al.* 2009 for Ranunculales), while grades are not considered as formal taxonomic groups.

The monotypic genera *Glaucidium* and *Hydrastis* have long been considered close to Ranunculaceae, but their position has been somewhat problematic for two centuries (reviewed in Tobe and Keating 1985). They have been treated either as an intermediate group between Berberidaceae and Ranunculaceae (Cronquist 1981b) or as a separate family, either Glaucidiaceae (Thorne and Reveal) or Hydrastidaceae (Kubitzki *et al.* 2007). They have been included in Ranunculaceae since the publication of APGII (Angiosperm Phylogeny Group 2003). The resulting extended family was devoid of any synapomorphy, and there was no coherent floral formula or particular trait to define them. Here we show that a biseriate perianth is a possible synapomorphy of the group, as well as an increase in the number of stamens. The reversal to dimery observed using parsimony ASR seems too uncertain to be considered a plausible. Because of these very long taxonomical

debates and unclear result on character state at this node, the current delineation of Ranunculaceae places the family rank on a clade which is difficult to apprehend.

On the contrary, the clade formed by Ranunculaceae excluding these two genera, which we called “Historical Ranunculaceae” here, besides having pentamerous flowers, evolved the strongly modified nectariferous petals, which are a remarkable innovation in terms of development and probably of pollination ecology. Therefore, the use of the term “Historical Ranunculaceae” for the clade containing all Ranunculaceae except *Glaucidium* and *Hydrastis* appears to be a good compromise to label a node at which important character changes occurred without changing family delineations again, as it would bring more confusion and be against the philosophy of the APG.

CONCLUSION

Although there are still many uncertainties in the results presented in this study due to the phylogenetic framework (taxonomic sampling limited to 3% of the total number of species, phylogenetic uncertainty due to the limited number of markers, lack of information for some floral traits), still we propose a clearer hypothesis on the evolution of the flower in this highly diversified order. In particular, we show that nectar-storing inner organs of the perianth have a single origin in the ancestor of Historical Ranunculaceae. This family is traditionally distinctive as having flowers with a combination of spirally arranged perianth parts in one or two series, numerous stamens, and an apocarpous gynoecium. Here we find that the morphology of the inner parts of the perianth is a synapomorphy of the family. This work brings further support, in a complementary manner, to recent evo-devo hypotheses on the origin of petals in Ranunculales and proposes a more comprehensive view of the evolution of the flower as a whole including reproductive organs, providing a robust basis to further explore the molecular bases of floral variation in an evo-devo perspective. The study presented here also provides a solid basis to address in the future the question of adaptation, and elaborate evolutionary scenarios, by testing correlated evolution between traits and diversification rates, using phylogenetic comparative methods.

ACKNOWLEDGMENTS

Many thanks to Julien Bachelier and Dmitry Sokoloff for helpful discussion on floral characters. We also acknowledge Nicolas Bekkouche for help with figures. This work was financially supported by grants from the Institut Diversité, Ecologie, Evolution du Vivant (IDEEV).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

S1. Taxonomic sampling. List of species included in the phylogenetic analyses, with GenBank accession of the sequences used. Information on family and order is given for each species.

S2. Bayesian unconstrained consensus tree. Numbers above branches are posterior probabilities (PP). All nodes with PP values lower than 0.95 (our threshold value for good support) were collapsed. Subfamilies and tribes within Ranunculaceae are indicated on the right-hand side of the tree. (BER=Berberidaceae, CIR= Circaeasteraceae, EUP=Eupteleaceae, LAR=Lardizabalaceae, MEN=Menispermaceae, PAP=Papaveraceae, RAN=Ranunculaceae, HRAN=Historical Ranunculaceae, CRAN=Core Ranunculaceae).

S3. Morphological matrix

S4. Sources of morphological data

S5. Explanations on the rjMCMC results interpretations for characters with four states or more. State shown here in the number of stamens. **a.** Uncertain result. **b.** Low confidence result. **c.** Medium confidence result. **d.** High confidence result.

S6. Parsimony results. Ancestral state reconstruction using parsimony of the characters on the Bayesian consensus tree. Legend is given in the blue box on each tree.

S7. Ancestral states reconstructions for the key nodes. **a.** Raw rjMCMC results. The values are the mean PP and the 95% confidence interval of the PP between square brackets. **b.** Interpreted rjMCMC results (NA = Non-applicable; level of confidence for characters up to three states: *=low, **=medium, ***=high (based on mean PP); level of confidence for characters with four states or more: °=low, °°=medium, °°°=high (based on confidence interval overlaps). **c.** Parsimony results. Most parsimonious state.

CHAPITRE II

ÉVOLUTION DES TOXINES



Ce chapitre n'aurait pas pu voir le jour sans le travail de Karina Gonçalves, qui a mené une étude pilote sur la famille des Ranunculaceae lors de son stage de master 1 dans le cadre du master BEE de l'université Paris-Sud au printemps 2018, ainsi que des conseils du Professeur Pierre Champy de la faculté de pharmacie de Chatenay (Université Paris-Sud). Il a vocation à être publié ultérieurement sous la forme d'un article dans une revue internationale à comité de lecture avec les additions suggérées dans la discussion. Il a également bénéficié des conseils de Nina Rønsted et de son équipe de l'université de Copenhague, que j'ai pu aller visiter en avril 2018.

INTRODUCTION

L'étude de l'évolution des caractères se concentre en général sur les caractères morphologiques, anatomiques ou génétiques (« moléculaires »). Mais d'autres types de caractères phénotypiques héréditaires peuvent constituer des synapomorphies de clades, être impliqués dans l'évolution de ces taxons et avoir un impact sur leur succès évolutif. C'est le cas, par exemple, des métabolismes C4 et CAM qui sont vus de façon très consensuelle comme des adaptations conférant un grand avantage sélectif aux plantes en C3 dans certains environnements, et comme ayant favorisé le succès de certains groupes, notamment dans les Orchidaceae (Silvera *et al.* 2010). Ainsi, des caractères « cachés » passent peut-être plus inaperçus que les caractères morpho-anatomiques lorsque l'on cherche à étudier l'histoire naturelle d'un taxon. Chez les angiospermes, la fleur est considérée comme l'organe dont la variation est le moteur de l'évolution dans ce groupe, parce que c'est *via* cette structure que se produit la fascinante coévolution entre les

plantes à fleurs et leurs pollinisateurs (Crepet and Niklas 2009). Cependant, à l'ombre des fleurs, les angiospermes ont développé et produisent une autre sorte de caractères d'une très grande diversité : les métabolites secondaires. Ils sont définis comme étant des produits du métabolisme n'étant nécessaires ni pour le développement, ni pour la croissance, ni pour la reproduction (Dewick 2009). En d'autres termes, si une plante arrête de produire ses métabolites secondaires, sa survie immédiate n'est pas engagée. La richesse et l'abondance de ces substances chez les plantes à fleurs rend très intuitive l'idée que ces organismes bénéficient évolutivement de leur synthèse (Bruneton 2009).

DIVERSITE CHIMIQUE ET FONCTIONS ECOLOGIQUES DES METABOLITES SECONDAIRES

Les composés secondaires végétaux sont extrêmement diversifiés. Toutes catégories chimiques confondues, environ 36 500 molécules sont décrites comme tels (Wink 2003). Environ un tiers de cette diversité appartient à la catégorie des alcaloïdes, un autre tiers aux catégories des sesquiterpènes, saponines, triterpènes et stéroïdes, et le dernier tiers est réparti entre de plus petites catégories, comme les flavonoïdes, les glycosides cyanogéniques, les glucosinolates ou d'autres catégories de terpènes. Cette diversité est produite par un grand nombre de voies de biosynthèses dont la plupart sont dérivées des grandes voies du métabolisme primaire des plantes (Figure 1). De très nombreuses classifications et descriptions chimiques de toutes ces substances existent (Dewick 2009). Le très grand nombre de métabolites secondaires, bien que ceux-ci n'aient pas l'air nécessaires pour le maintien en vie des plantes, a interpellé les botanistes et chimistes. Comme pointé par Swain (1977) :

« Aucun des métabolites secondaires est universellement essentiel dans les processus biochimiques cellulaires. »

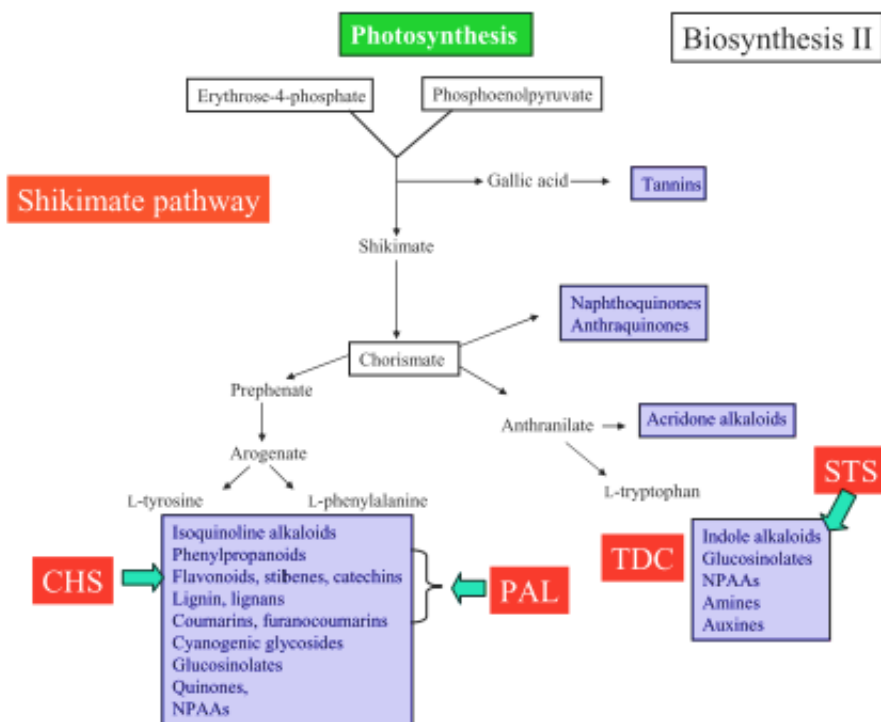
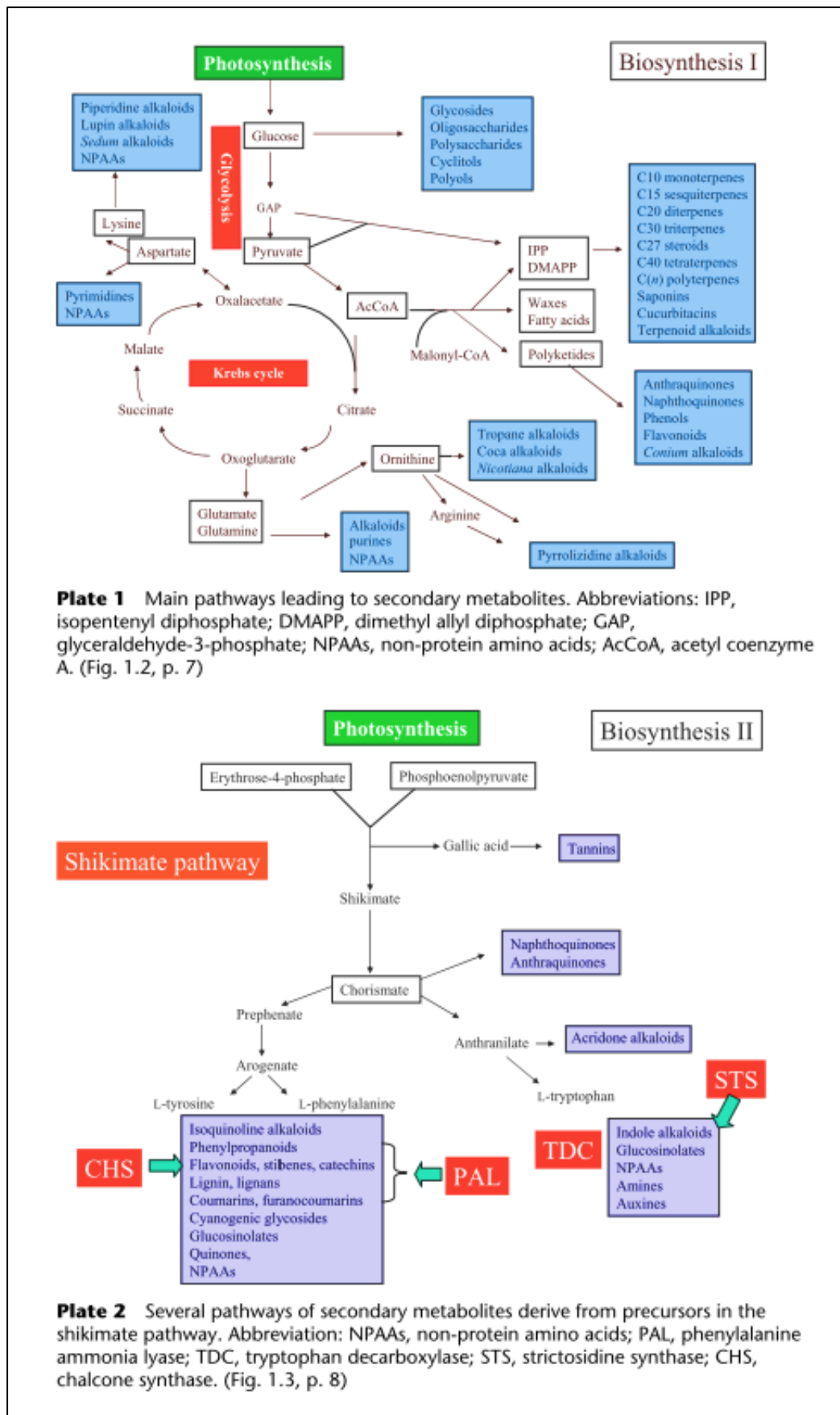


Figure 1 Voies de biosynthèses principales des métabolites secondaires issues du métabolisme primaires. D'après Wink (2010).

C'est d'ailleurs maintenant plutôt leur aspect non-universel que leur aspect non-nécessaire qui sert à définir cette catégorie de substances (Dewik 2009). La question de leur rôle physiologique a reçu plusieurs tentatives de réponses au cours des dernières décennies. Il a été envisagé que ces substances soient des déchets du métabolisme primaire, ou des stocks d'urgence d'azote, par exemple. La première hypothèse est bancal, en ceci qu'il n'existe pas d'exemples dans la nature de déchets métaboliques qui soient structurellement plus complexes que les matériaux de départ. La seconde l'est également en ceci que le coût métabolique de la synthèse de ces composés paraît plus grand que celui des composés habituels du métabolisme primaire. Il faut en plus ajouter à ce coût celui d'une éventuelle protection contre l'autotoxicité des métabolites secondaires. L'hypothèse qu'ils jouent un rôle d'agents protecteurs est celle qui a le mieux résisté aux observations (Swain 1977). Certains serviraient d'agents protecteurs face à des dangers abiotiques. Par exemple, les caroténoïdes protègent les cellules végétales des dégâts causés par la lumière du soleil (Krinsky 1978).

La toxicité d'une grande partie des métabolites secondaires pour l'être humain a rapidement mené à l'idée qu'ils pourraient jouer un rôle dans la défense des plantes contre les herbivores et des pathogènes. Les mécanismes d'action de ces molécules sur les prédateurs naturels des plantes supposés ont commencé à être élucidés dans les années 70 (Levin 1976) et continuent à être étudiés actuellement, y compris dans notre laboratoire (Ouassou *et al.* 2019). Les métabolites secondaires étudiés ici tombent tous dans cette hypothèse, aussi le terme de « toxines » sera employé pour les désigner.

Enfin, il faut mentionner un rôle d'attaque des composés secondaires puisqu'ils peuvent être impliqués dans les phénomènes d'allélopathie (Weir *et al.* 2004).

HISTOIRE DE L'UTILISATION DES CARACTÈRES PHYTOCHIMIQUES DANS LES CLASSIFICATIONS

Les composés secondaires confèrent aux plantes des propriétés médicinales, tinctoriales, psychotropes etc. connues depuis longtemps. Des classifications utilitaristes des plantes sur la base de leurs propriétés ont donc été établies très tôt. L'ouvrage de référence sur les propriétés médicinales des plantes *De materia medica* de (Dioscoride 77AD) a été la référence utilisée pendant toute la durée du Moyen-âge, soit près de mille ans. Il est encore cité comme un ouvrage fondamental par Linné en 1788, soit 18 siècles après sa parution. Or les propriétés des plantes semblent héréditaires d'une génération à l'autre, d'une part, et sont souvent semblables chez des espèces dont la morphologie est également semblable, d'autre part. Linné résume très succinctement cette idée dans sa *Philosophie botanique* (1788) :

« *Les plantes qui ont du rapport par le genre en ont aussi par les Vertus ; celles qui sont réunies dans le même Ordre naturel, s'approchent encore plus par les Vertus.* »

Il a donc paru possible à certains taxonomistes de faire entrer les propriétés comme caractères classificatoires. Le premier ouvrage de « chimiotaxonomie » est la thèse de doctorat d'Augustin Pyramus de Candolle, soutenue en 1804 à la Faculté de Paris, puis augmentée en 1815, intitulée *Essai sur les propriétés médicinales des plantes comparées avec leur formes extérieures et leur classification naturelle*. Il y fonde et y défend ce qu'on appellera plus tard la « chimiotaxonomie » (Hegnauer 1965), par le biais d'une « loi de l'analogie entre les propriétés et les formes extérieures ». Bien que (Linné 1788) et Jussieu (1786, cité par de Candolle) se soient penchés sur la question des similitudes des propriétés entre plantes proches, Candolle est le premier à argumenter cette théorie et à proposer une démarche pour la tester. Dans un cadre fixiste et pré-génétique, cette hypothèse était difficile à argumenter et a d'ailleurs été combattue (discuté par de Candolle). Ses trois principaux arguments pour défendre cette « loi de l'analogie » sont :

- Si les semences contiennent en elles la forme extérieure finale de la plante, elles doivent aussi contenir en elles ses propriétés,
- Quand le bétail qui pâture a tendance à éviter une plante, il a tendance à éviter toutes les plantes du même genre ou de la même famille, et donc il peut en être déduit que toutes les plantes de ce genre ou de cette famille ont des propriétés répulsives semblables pour ce bétail,
- Des peuples qui n'ont jamais été en contact utilisent des plantes de la même famille pour soigner les mêmes maux.

Il s'agit bien sûr d'augmenter le corpus de connaissances de l'histoire naturelle et de la botanique, mais également de pouvoir guider les médecins qui partiraient s'installer dans les colonies européennes, en particulier l'Amérique du Nord, dans leurs recherches de médicaments fait à partir de plantes locales et non plus importées d'Europe. Il exprime ainsi le vœu que la botanique puisse améliorer les capacités de prédiction de la médecine.

De Candolle (1804) fait une revue des propriétés des différentes familles connues à l'époque. Il remarque chez les Ranunculaceae que « leur principe caustique paraît d'une nature très singulière » et que toutes les plantes de la famille semblent toxiques pour le bétail. « Leur âcreté et leur amertume, qui rendent très énergétiques, et par conséquent, susceptibles d'être très dangereuses ou très utiles ». Il remarque d'ailleurs que le genre *Paeonia* possède des propriétés différentes et doute ainsi que son placement dans les Ranunculaceae. Les Papaveraceae sont évidemment reconnues pour l'opium, « le plus puissant des narcotiques », et semble indiquer que toutes les espèces proches des pavots possèdent des propriétés narcotiques à des degrés différents. L'absence de propriétés narcotiques des fumeterres est attribuée à l'éloignement botanique avec les pavots, bien

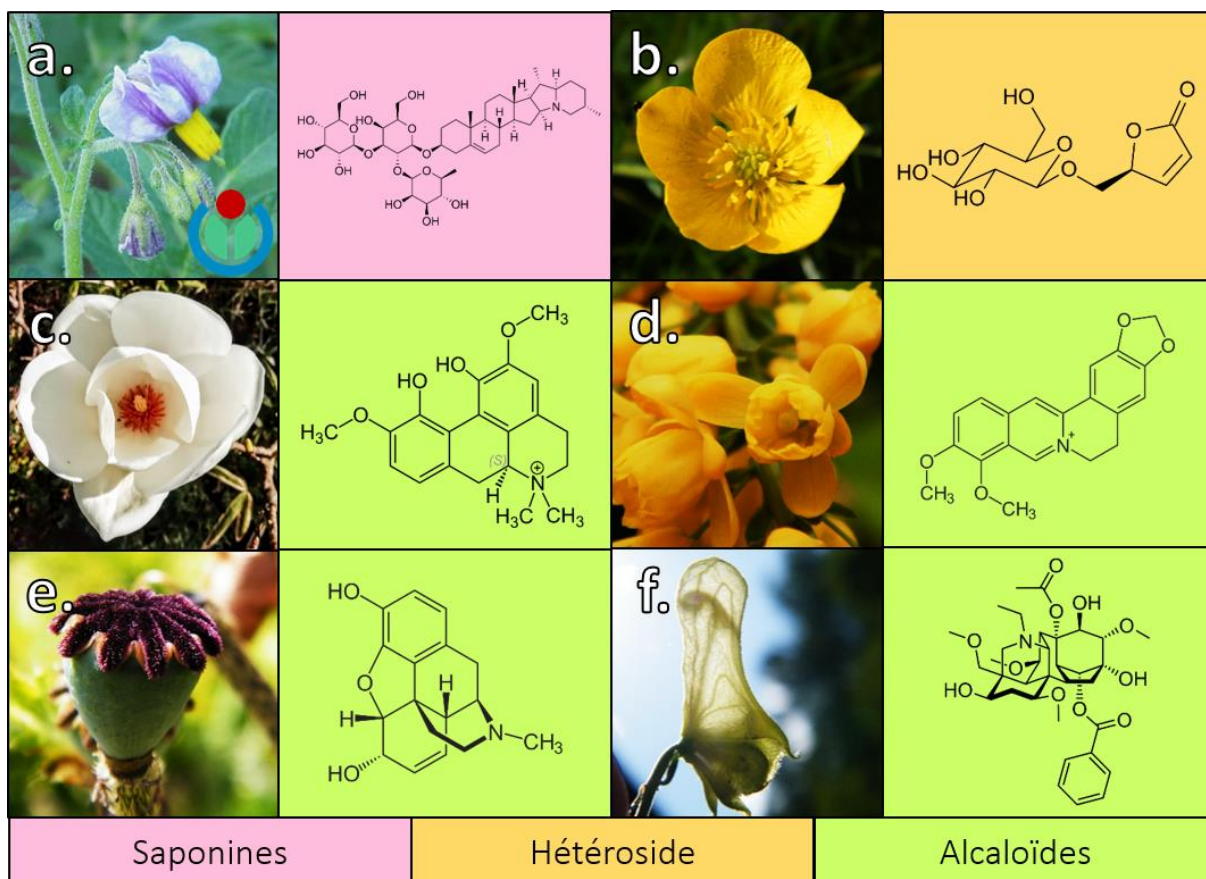


Figure 2 : exemples de plantes dont sont issues les composés secondaires de cet étude. a. *Solanum ambrosinum*, Solanaceae et solanine. b. *Ranunculus acris* et ranunculine. c. *Magnolia sp.* et magnoflorine. d. *Berberis japonica* et protoberbérine. e. *Papaver orientale* et morphine. f. *Aconitum lycopersicum* et aconitine. Source de la photo a et des molécules : wikimedia commons. Source des autres photos : Laetitia Carrive.

qu'ils soient inclus dans la même famille. Là aussi, la nature des principes responsable de ces propriétés n'est pas connue. La diversité des Menispermaceae est mal connue au début du XIX^e siècle, mais De Candolle rapporte que toutes les espèces connues produisent un principe utile pour empoisonner les petits animaux. Et les Berberidaceae ne sont reconnues que pour leurs propriétés astringentes. Ces quatre familles (les trois autres n'étant pas connues ou pas constituées à l'époque), sont considérées par Candolle comme répondant à la loi de l'analogie, c'est-à-dire que leur homogénéité botanique se traduit également par une homogénéité des propriétés.

Les découvertes au XIX^e siècle de la chimie organique puis de la phytochimie permettent de relier des propriétés à la présence de composés particuliers. Ainsi, la morphine est le premier alcaloïde à avoir été extrait et caractérisé chimiquement. La découverte de la morphine fut suivie de près par celles de plusieurs autres alcaloïdes dans les décennies suivantes, comme la nicotine, la quinine, la caféine, la strychnine, la cocaïne. Quelques exemples de molécules qui nous intéressent ici sont présentés en Figure 2 avec les plantes dans lesquelles elles ont été décrites. Il devient alors plus facile de montrer que les substances responsables d'effets particuliers sont souvent d'une composition

chimiquement proche (Bruneton 2009). Il devient également plus facile de montrer que telle substance est contenue dans telle plante. Au point qu'il est même suggéré de fonder les classifications naturelles uniquement sur ces caractères, les composés chimiques étant plus simples, plus constants et moins sujets à la libre interprétation des botanistes que l'anatomie des organes (Abbott 1886).

La théorie de l'évolution donne une explication simple à la ressemblance « chimique » entre plantes semblables grâce au concept d'héritage commun et de degré d'apparentement (Darwin 1859). La sélection naturelle et les « courses aux armements » permettent aussi d'expliquer la diversité des composés produits. En effet, les cibles des « armes chimiques » des plantes subissent une pression de sélection qui favorisera des résistances à ces composés, ainsi les plantes subissent une pression qui sélectionnera de nouveaux composés et ainsi de suite. L'évolution des composés de défense est alors envisagée sous une hypothèse de reine rouge (Van Valen 1977) tout à fait classique (Cronquist 1981)⁴.

Dans un cadre évolutif, la distribution des métabolites secondaires commence à être discutée et intégrée aux classifications dans les années soixante. Il apparaît alors évident que toutes les classes de molécules n'ont pas la même importance et pertinence taxonomique. Les alcaloïdes benzylisoquinoléiques et les iridoïdes sont décrits comme les classes de substances les plus appropriées comme critères classificatoires (Gershenzon and Mabry 1983). Le début du décryptage des voies de biosynthèse appuie encore plus l'inclusion de ces caractères, puisqu'il permet de fournir des arguments en faveur de l'homologie des composés (Fodor 1980). Leur intérêt comme caractères taxonomiques est bientôt reconnu par certains des botanistes ayant produits les grands systèmes de la fin du XX^e siècle (Thorne and Reveal; DAHLGREN 1980; Takhtajan 1980; Cronquist 1981a).

Les critiques faites au paradigme de la systématique évolutionniste aussi bien par les tenants de la taxonomie numérique que par les cladistes dans le contexte bouillonnant des années 70-80 (Hull 1990) s'étendent alors à la chimiotaxonomie. Il est reproché à cette discipline de faire coller artificiellement des caractères phytochimiques à des taxons prédéfinis, parfois paraphylétiques dans le but de servir une vision gradiste de l'évolution, sans se poser assez de questions sur l'homologie des métabolites secondaires et de leurs voies de biosynthèse. Il est ironiquement reproché à cette discipline de mettre des techniques et une science moderne et précise (la chimie) au service d'une discipline peu scientifique et peu rigoureuse (la systématique évolutionniste) (Heywood 1973).

⁴ La comparaison employée par Cronquist vaut d'être mentionnée pour son excentricité : la grande muraille de Chine a arrêté d'être entretenue lorsque l'aviation est devenue militairement importante. Il en va de même pour les métabolites secondaires des plantes.

L'essor de la chimiotaxonomie prend fin à l'arrivée des phylogénies moléculaires, un peu avant l'arrêt de l'utilisation des autres caractères phénotypiques pour construire les phylogénies (Wink and Mohamed 2003). Le profil phytochimique des plantes n'est alors plus considéré comme étant un trait important pour retrouver les affinités et établir les classifications. Il arrive néanmoins que la répartition des métabolites secondaires soit commentée lors d'études phylogénétiques. Et contrairement à d'autres caractères phénotypiques (par exemple, l'étude de l'évolution des traits floraux dans un cadre phylogénétique est devenue une sous-discipline de la botanique à part entière), le passage de l'étude des composés secondaires comme caractères taxonomiques à leur étude comme traits susceptibles d'évoluer et ayant peut-être des rôles adaptatifs s'est fait de façon assez confidentielle (Wink 2003).

DISTRIBUTION PHYLOGENETIQUE DES METABOLITES SECONDAIRES

En plus d'être utilisés comme critères de classifications, les composés secondaires ont servi à alimenter et à discuter des scénarios d'évolution gradistes des plantes à fleurs. En effet le degré de « progrès » des différentes classes de composés aurait permis de conforter que les Magnoliidae sont les plantes les plus primitives, suivies par les Ranunculales puisqu'elles partagent les alcaloïdes benzylisoquinoléiques mais en ont acquis de plus « avancés » (comme les protoberbérines), tandis que les plantes produisant des glycosides cardiotoniques seraient plus évoluées (Cronquist 1977). La Figure 3 donne un exemple de comment les métabolites secondaires sont utilisés dans la classification des Ranunculaceae (Hegnauer 1965).

Dans le paradigme cladiste désormais majoritaire, ils ont quelques fois été inclus directement à des analyses phylogénétiques en tant que caractères, mais souvent associés à d'autres catégories de caractères phénotypiques, voir phénotypiques et moléculaires. Chez les Ranunculales par exemple, quatre caractères phytochimiques sont inclus dans la matrice de données ayant servi à construire la phylogénie publiée par Wang (2009) : les benzylisoquinolines, la ranunculine, les diterpènes et l'acide férulique. Néanmoins, les justifications des hypothèses d'homologies ne sont pas discutées. Plus récemment, l'évolution des benzylisoquinolines et de la ranunculine a été discutée dans le cadre d'une phylogénie moléculaire des Ranunculaceae (Zhai *et al.* 2019), et la ranunculine proposée comme synapomorphie du clade [Callianthemae + Helleboreae + Anemoneae]. Ces caractères n'ont donc jamais été complètement abandonnés mais n'ont pas non plus été récemment au centre d'études chez les Ranunculales.

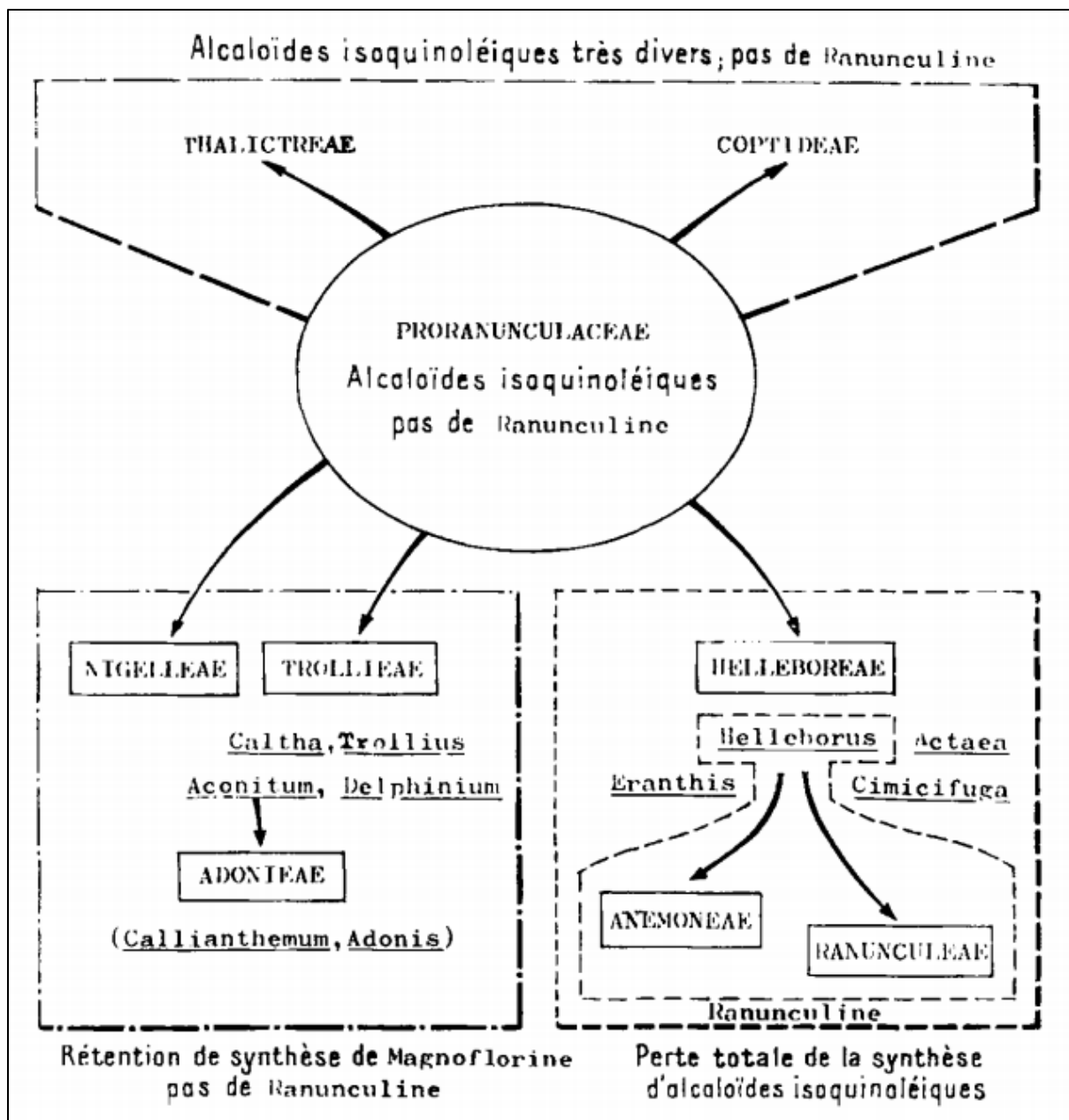


Figure 3 - Relations entre classification et caractères chimiques d'après Hegnauer 1965.

Des études s'intéressant spécifiquement à l'évolution de composés secondaires dans un cadre phylogénétique et à l'échelle a été effectuées dans d'autres taxons. Ainsi, l'évolution d'alcaloïdes, d'acides aminés non-protéiques et d'isoflavonoïdes a été étudiée chez les Fabaceae grâce à des optimisations de la présence de ces composés sur la phylogénie moléculaire avec une méthode de parcimonie (Wink and Mohamed 2003). Plus récemment, l'évolution de plusieurs alcaloïdes et leur activité biologique a été étudiée chez les Amaryllidaceae avec des méthodes de distances et des tests de signal phylogénétique (Rønsted *et al.* 2012).

QUESTIONS ET STRATEGIE

En termes modernes, la question de savoir si les composés secondaires suivent une « loi de l'analogie » avec la classification naturelle se traduirait en : la distribution des composés secondaires comporte-t-elle un signal phylogénétique ? Comment les principales toxines présentes chez les Ranunculales ont-elles évolué ? Peuvent-elles représenter des synapomorphies de clades dans cet ordre ?

L'étude présentée ici s'est appuyée sur une revue la plus complète possible de tous les types de littérature qui pourraient s'intéresser à la présence de toxines chez les Ranunculales par une approche dite « *literature mining* ». Un jeu de données phytochimique a ensuite été produit. Des reconstructions d'états ancestraux avec les méthodes de parcimonie et de « *reversible jump Monte Carlo Markov Chains* » ont été effectuées, ainsi que des tests de signal phylogénétique à l'aide de la métrique D. Les résultats sont discutés dans le cadre du possible rôle adaptatif de ces composés.

MATERIEL ET METHODES

DONNEES PHYTOCHIMIQUES

La stratégie de construction du jeu de données phytochimiques a été de commencer par une recherche automatique et exhaustive de la littérature sur le moteur de recherche scientifique PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Il s'agit d'une approche dite de « *literature mining* ». Le *literature mining* a été effectué grâce à un script pour R 3.5.0 (R Core Team, 2018) utilisant le package *Rcurl* (Lang 2009). Le script se trouve en Annexe 1.

Pour les Ranunculales, la liste de tous les genres listés par APweb (Stevens 2001) se trouve en Annexe 2, y compris les noms invalides, a été compilée pour chaque famille. Le script a ensuite automatiquement fait des requêtes dans la base de données PubMed avec, un par un, les noms de genres associés successivement à « *alkaloid* », « *toxin* », « *poison* » et « *secondary metabolite* ». Quand une requête renvoyait un résultat vers une référence dans PubMed, le résumé était automatiquement téléchargé dans un fichier créé pour chaque genre. Chaque résumé a ensuite été lu et l'article correspondant utilisé comme source de données quand la référence était pertinente. Dans deux cas (*Papaver* et *Aconitum*), la recherche automatique a renvoyé plus de 300 résumés parmi lesquels seuls les 100 premiers ont été regardés.

Il n'a pas été possible d'adapter le script de façon à faire le même type de recherches en utilisant Google Scholar (<https://scholar.google.fr/>) en raison d'une protection de ce

moteur de recherche contre les requêtes automatiques. Une recherche manuelle sur a donc été effectuée quand PubMed ne renvoyait rien pour certains des genres échantillonnés dans la phylogénie moléculaire (*Akebia*, *Sargentodoxa*, *Circaeaster*, *Kingdonia*, *Euptelea*, *Pteridophyllum*, *Glaucidium* et *Hydrastis*), avec les mêmes mots-clefs. Le but était en effet d'avoir des informations pour toutes les familles et les genres, y compris ceux qui ont été placés dans d'autres familles par le passé ou dont la position phylogénétique est cruciale.

La liste complète des espèces pour lesquels des résultats ont été obtenus, la liste des substances retrouvées pour chaque espèce et la référence bibliographique associée sont présentées en Annexe 3, la liste des références bibliographiques associée est en Annexe 4. Les métabolites trouvés pour des synonymes taxonomiques ou d'anciens noms ont ensuite été attribués aux taxons valides en suivant la taxonomie de PlantList (<http://www.theplantlist.org/>). Pour chaque alcaloïde identifié (et uniquement les alcaloïdes), deux formats standards de notations informatiques pour la chimie (le SMILES canonique et la clef InChI) ont été compilés avec des recherches manuelles dans la base de données Pubchem pour de futurs traitements automatisés de ces données. Ces identifiants sont compilés en Annexe 5. Les possibles synonymes chimiques n'ont pas été recherchés à l'avance puisque les molécules allaient être regroupées en catégories par la suite.

Secondairement, le même script a été utilisé avec les noms de genre des taxons du groupe externe, et les résumés ont été téléchargés quand une réponse était renvoyée avec les mêmes mots-clefs que dans le groupe interne pour ces genres-là. La recherche a porté uniquement sur les genres sélectionnés, identiques à ceux du Chapitre I. Les recherches dans les groupes externes ont été restreintes aux catégories de molécules définies pour les Ranunculales. Toutes les substances retrouvées dans la littérature sur les groupes externes mais pas dans les Ranunculales n'ont donc pas été prises en compte.

ÉCHANTILLONNAGE TAXONOMIQUE

L'échantillonnage taxonomique du Chapitre I a été comparé avec les résultats de la recherche bibliographique de métabolites. Les genres du jeu de données moléculaires du Chapitre I mais sans données dans la littérature phytochimique ont été retirés pour réduire la quantité de données manquantes et les temps de calculs. Il a été décidé de suivre une « approche compartimentale » (Prendini 2001) pour cette étude, c'est-à-dire que les taxons terminaux contiennent des données combinées de plusieurs taxons inclus dedans. Dans ce cas, les taxons terminaux sont des genres et donc les données codées pour ces taxons peuvent être issues de n'importe quelle espèce comprise dans ces genres. Cette approche permet de minimiser le problème de l'absence (voir discussion). Le seul ajout

par rapport à l'échantillonnage du Chapitre I est le genre *Sinofranchetia* (Lardizabalaceae), puisque son génome chloroplastique complet a été publié pendant que les analyses étaient finalisées et qu'il existe des données phytochimiques dessus. L'échantillonnage taxonomique et les accessions des séquences GenBank sont les mêmes que dans le chapitre I, ils n'a donc pas été répété ici. La seule séquence en plus est celle de *Sinofranchetia sinensis*, dont l'accession GenBank est NC_041488.1. Il est composé de 87 genres dont 63 Ranunculales (avec les mêmes groupes externes que dans les analyses du Chapitre I).

CADRE PHYLOGENETIQUE

Les séquences des taxons présents dans l'échantillonnage du Chapitre I sans données phytochimiques ont simplement été retirées de l'alignement tandis que les séquences de *Sinofranchetia* ont été ajoutées directement à l'alignement et réalignées avec MAFFT version 7 (Kato and Standley 2013). L'alignement a ensuite été édité manuellement. La reconstruction phylogénétique a été effectuée par la méthode d'inférence bayésienne avec MrBayes version 3.2.6 (Ronquist *et al.* 2012) sur le portail CIPRES (Miller *et al.* 2010) avec le modèle GTR+I+ Γ sélectionné avec ModelTest version 2.3 (Nylander 2004). Les arbres ont été enracinés avec *Amborella trichopoda* et deux runs de 5 000 000 de générations ont été effectués puis le *burnin* supprimé (25% des générations). La convergence, les ESS et le *mixing* ont été évalués avec le logiciel Tracer v1.7.1 (Rambaut *et al.* 2018). L'analyse a été contrainte avec les 30 mêmes nœuds qu'au Chapitre I.

CODAGE

La stratégie de codage a consisté à regrouper en catégories (une catégorie étant un caractère au sens phylogénétique) les composés dont on peut raisonnablement penser qu'ils sont issus de la même voie de biosynthèse plutôt qu'en catégories basées uniquement sur des caractéristiques chimiques, par exemple. Les caractères retenus représentent des classes de composés communément décrites chez les Ranunculales par des ouvrages classiques de taxonomie (DAHLGREN 1980; Cronquist 1981; Kubitzki *et al.* 1993; Stevens 2001) ainsi que les substances les plus communes trouvées par le « *literature mining* ». Il s'agit de :

- Toutes les saponines réunies,
- Le couple ranunculine-protoanémone, l'une étant le précurseur de l'autre,
- Les alcaloïdes benzylisoquinoléiques de type « aporphines » (abrégiés ABI Aporphines),

- Les alcaloïdes benzyloisoquinoléiques de type « protoberbérine » (abrégés ABI Protoberbérines),
- Les alcaloïdes benzyloisoquinoléiques de type « morphinanes » (abrégés ABI Morphinanes),
- Les alcaloïdes diterpéniques de type « aconitine » (abrégés DT Aconitine).

Le niveau de « profondeur » des catégories a été déterminé par le niveau de précision avec lesquelles les substances sont généralement décrites dans les ouvrages de taxonomie. Par exemple, toutes les saponines ont été regroupées en un seul caractère, tandis que les alcaloïdes ont été séparés en plusieurs caractères quand ils ont servi historiquement à caractériser différents groupes taxonomiques

Pour les alcaloïdes uniquement, le SMILES de chaque substance a été entré dans le logiciel de classification automatique de molécules organiques ClassyFire (Djoumbou Feunang *et al.* 2016) et la catégorie de classification la plus petite enregistrée manuellement dans l'Annexe 5. Ensuite, seules les substances appartenant à l'un des six caractères définis plus haut ont été retenues. L'Annexe 5 indique également si oui et à quelle catégorie chaque molécule a été assignée. Toutes les saponines ont été regroupées ensemble et les seuls glycosides cardiotoniques qui ont été retenus ici sont le couple ranunculine-protoanémone, il n'était donc pas nécessaire de passer par cette étape pour ces deux caractères.

Tous les caractères sont binaires et ont comme états la présence ou l'absence. Une classe de composés est codée comme « présente » pour un taxon terminal donné si au moins un des composés appartenant à cette classe est détecté par au moins une étude chez au moins une des espèces représentée par ce taxon terminal. À l'inverse, une classe sera codée comme « absente » si aucune étude ne reporte la présence de cette classe chez aucune espèce contenue dans un taxon terminal alors que ces espèces ont pourtant fait l'objet d'analyses phytochimiques. On ne considérera donc les données comme « manquantes » seulement si aucune étude n'a été menée du tout. Lorsqu'un genre n'a pas de données « présentes », cela signifie qu'aucun des composés trouvés chez ce genre ne faisait partie des six caractères retenus, mais qu'il existe bien de la littérature phytochimique sur ce genre.

La matrice finale est présentée en Annexe 6.

RECONSTRUCTIONS D'ETATS ANCESTRAUX

Les six caractères ont été optimisés sur l'arbre consensus 50% des analyses bayésiennes avec le logiciel Mesquite v3.6 (Maddison and Maddison 2011). L'indice de rétention de chaque caractère a été également calculé.

Afin de tester si les composés sont déjà présents aux nœuds auxquels leur apparition est attribuée dans la littérature chimiotaxonomique, des reconstructions d'états ancestraux avec des inférences bayésiennes ont été effectuées dans quatre cas :

- Au nœud des Core Ranunculaceae (Ranunculaceae sans les genres *Glaucidium*, *Hydrastis* et la tribu des Coptidoideae) pour la ranunculine-protoanémonine ;
- Au nœud des Ranunculales pour les ABI Aporphines ;
- Également au nœud des Ranunculales pour les ABI Protoberbérines ;
- Au nœud des Delphinieae pour les DT Aconitines.

Les reconstructions ont été effectuées avec le logiciel BayesTraits v3 (Meade and Pagel 2018) et l'algorithme de « reversible jump Monte Carlo Markov Chain » (rjMCMC). Chaque caractère a été analysé séparément sur un échantillon aléatoire de 1 000 arbres issus de la distribution postérieure de l'analyse phylogénétique. Les quatre analyses ont été menées avec l'option MultiState pendant 20 000 000 générations échantillonnées toutes les 2 000 générations, avec un *prior* uniforme et un *burnin* de 50%. Les probabilités postérieures pour chaque état de caractère et leurs intervalles de confiances ont été calculées avec le logiciel Tracer v1.7.1 (Rambaut *et al.* 2018).

SIGNAL PHYLOGENETIQUE

Des tests de signal phylogénétique ont également été effectués pour les six caractères. Il s'agit de tester si, dans la distribution actuelle des toxines, il existe une tendance entre deux espèces proches à partager des états caractères plus similaires qu'avec une autre espèce prise de façon aléatoire sur l'arbre phylogénétique (Münkemüller *et al.* 2012), c'est-à-dire de tester si la distribution des états dans les terminaux est plutôt le reflet de l'héritage phylogénétique que du hasard. La plupart des métriques pour mesurer le signal phylogénétique concernent des caractères continus, or tous les caractères ici sont discrets et binaires. La métrique D (Fritz and Purvis 2010) a donc été choisie. Cet indice compare le nombre de pas observés en parcimonie sur l'arbre phylogénétique par rapport à deux nombre de pas simulés : soit par mouvement Brownien (héritage pur, sans sélection), soit aléatoirement (pas de signal phylogénétique). Le calcul est répété 1 000 fois. La valeur D se calcule de la façon suivante :

$$D = \frac{Sobs - Moyenne B}{Moyenne R - Moyenne B}$$

Avec *Sobs* = le nombre de pas observés du trait dans l'arbre ; *Moyenne B* = la moyenne du nombre de pas sur 1 000 arbres simulés par un modèle Brownien ; *Moyenne R* = la moyenne du nombre de pas sur 1 000 arbres simulés de façon aléatoire.

Si la valeur de *D* obtenue est significativement proche ou inférieure à 0, cela signifie qu'il existe du signal phylogénétique. Si *D* est significativement proche de 1, le caractère a très probablement évolué de façon aléatoire au sein des taxons représentés. La métrique *D* est associée à des *p-values* pour *D*=0 et pour *D*=1 qui permettent de rejeter ou pas l'une, l'autre, ou les deux hypothèses. Le calcul a été effectué grâce à la fonction *phylo.d* du package *caper* (Orme et al., 2011) pour le logiciel R. Cette fonction nécessitant des arbres ultramétriques, l'arbre de consensus bayésien a été rendu ultramétrique grâce à la fonction *force.ultrametric* du package *phytools* (Revell et al., 2017). Les manipulations d'arbres phylogénétiques sont supportées par le package *ape* (Paradis et al., 2004).

RESULTATS

STRUCTURE DES DONNEES

Des informations provenant de 193 références bibliographiques ont été trouvées pour 402 espèces de Ranunculales représentant 94 genres (Annexe 4). Sur ces 94 genres, 63 sont représentés dans la phylogénie moléculaire du chapitre I. La répartition des données disponibles par genre est très inégale lorsqu'il s'agit de genres riches en espèces (voir Annexe 3). Par exemple, 22 espèces sur les 60 (Xie *et al.* 2015) que compte le genre *Stephania* (Menispermaceae) ont été analysées, soit environ un tiers ; il existe des données pour 45 espèces du genre *Corydalis* (Papaveraceae) qui en contient environ 430 (LIDEN and M 1986), soit environ 10% ; de même, environ 10% (23/280, Miikeda, 2006) des espèces du genre *Clematis* (Ranunculaceae) sont représentées dans les résultats ; à l'inverse, seules 10 espèces de *Ranunculus* (Ranunculaceae) sur 600 (Hörandl *et al.* 2005) ont été étudiées, donc environ 1% de la diversité. La matrice comprend 8% de données manquantes qui concernent uniquement les groupes externes.

Sur les 255 alcaloïdes identifiés, 19 n'ont pas été trouvés dans les bases de données permettant d'obtenir leur SMILES ou leur clef InChI. Parmi ces alcaloïdes, 236 composés ont pu être classés par ClassyFire. Sur ces 236 composés, 152 ont été assignés à l'un des quatre caractères concernant des alcaloïdes. Les autres 103 substances n'ont été assignées à aucun caractère car assignées à des classes non retenues comme caractères dans cette étude. Dans quelques cas, ClassyFire n'a pas permis de classer les composés en dessous de la superclasse. Tous les détails sont en Annexe 5.

RECONSTRUCTIONS D'ÉTATS ANCESTRAUX

Les reconstructions d'états ancestraux donnent des résultats différents d'un caractère à l'autre. Chaque reconstruction est présentée en Figure 4 (à la fin des résultats).

- *Saponines* – Au moins onze apparitions indépendantes des saponines ont eu lieu aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des Ranunculales. Seules les Papaveraceae et les Circaeasteraceae, dont les représentants actuels ne produisent pas de saponines, n'ont jamais de saponines dans les reconstructions d'états ancestraux. *Indice de rétention* = 0,266.
- *Ranunculine-protoanémone* – Selon les analyses de parcimonie, ce couple de composés apparaît au moins trois fois indépendamment dans les Core Ranunculaceae, chez les Adonideae, dans le genre *Caltha* et dans le clade [Cimicifugeae + Callianthemeae + Helleboreae + Anemoneae + Ranunculeae]. *Indice de rétention* = 0,7. L'analyse par rjMCMC indique un état ancestral contraire pour les Core Ranunculaceae (l'ancêtre commun le plus récent aux trois clades où apparaissent la ranunculine-protoanémone en parcimonie). La probabilité que le couple de substances ait été déjà présent au nœud des Core Ranunculaceae est de 0.86 mais les intervalles de confiance 95% se chevauchent complètement entre les deux états.
- *ABI Aporphines* – Les reconstructions en parcimonie montrent huit apparitions indépendantes des aporphines dont trois dans les groupes externes et cinq dans les Ranunculales. Il y a quatre apparitions à l'intérieur des Papaveraceae et une chez l'ancêtre [Menispermaceae + Berberidaceae + Ranunculaceae]. Ces alcaloïdes sont ensuite perdus plusieurs fois à l'intérieur de ce clade. *Indice de rétention* = 0,5. La reconstruction du nœud des Ranunculales avec une analyse bayésienne donne une probabilité égale à 0,61 que les aporphines aient été absentes chez l'ancêtre, ici aussi avec des intervalles de confiance pour les deux états complètement chevauchants.
- *ABI Protoberbérines* – Les alcaloïdes de type « Protoberbérines » ne sont, dans la nature actuelle, présents qu'à l'intérieur des Ranunculales. La reconstruction par la méthode de parcimonie indique cependant que ces composés seraient apparus chez l'ancêtre des Papaveraceae, ainsi qu'au nœud [Menispermaceae + Berberidaceae + Ranunculaceae], puis auraient disparu chez l'ancêtre de chacune des trois familles et seraient réapparus cinq fois indépendamment dans les Ranunculaceae. *Indice de rétention* = 0,15. Pour ce caractère, l'état ancestral des Ranunculales est tout à fait incertain en bayésien, chacun des états ayant une probabilité postérieure très proche de 0,5 avec en plus des intervalles de confiance très resserrés autour de cette valeur.

- *ABI Morphinanes* – Les morphinanes sont une autapomorphie du genre *Papaver*. *Indice de rétention* = 0.
- *DT Aconitines* – Les reconstructions en parcimonie et en inférences bayésiennes donnent des résultats clairs et congruents. Les diterpènes de type aconitine sont une synapomorphie de la tribu des Delphinieae, avec une probabilité postérieure de 0,999 (intervalle de confiance 95% : 0.999-1). *Indice de rétention* = 1.

SIGNAL PHYLOGENETIQUE

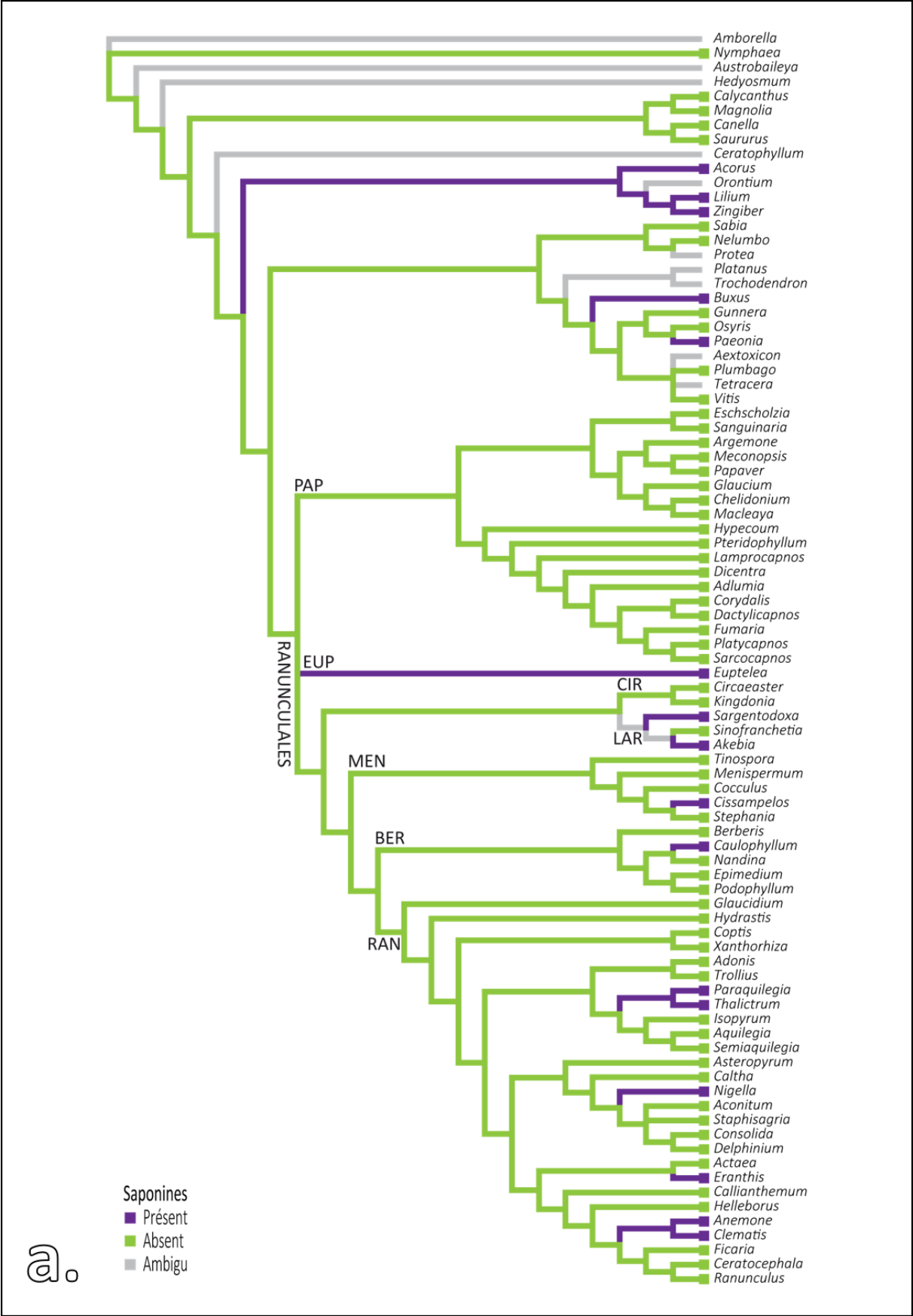
Les résultats des tests de signal phylogénétique sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous.

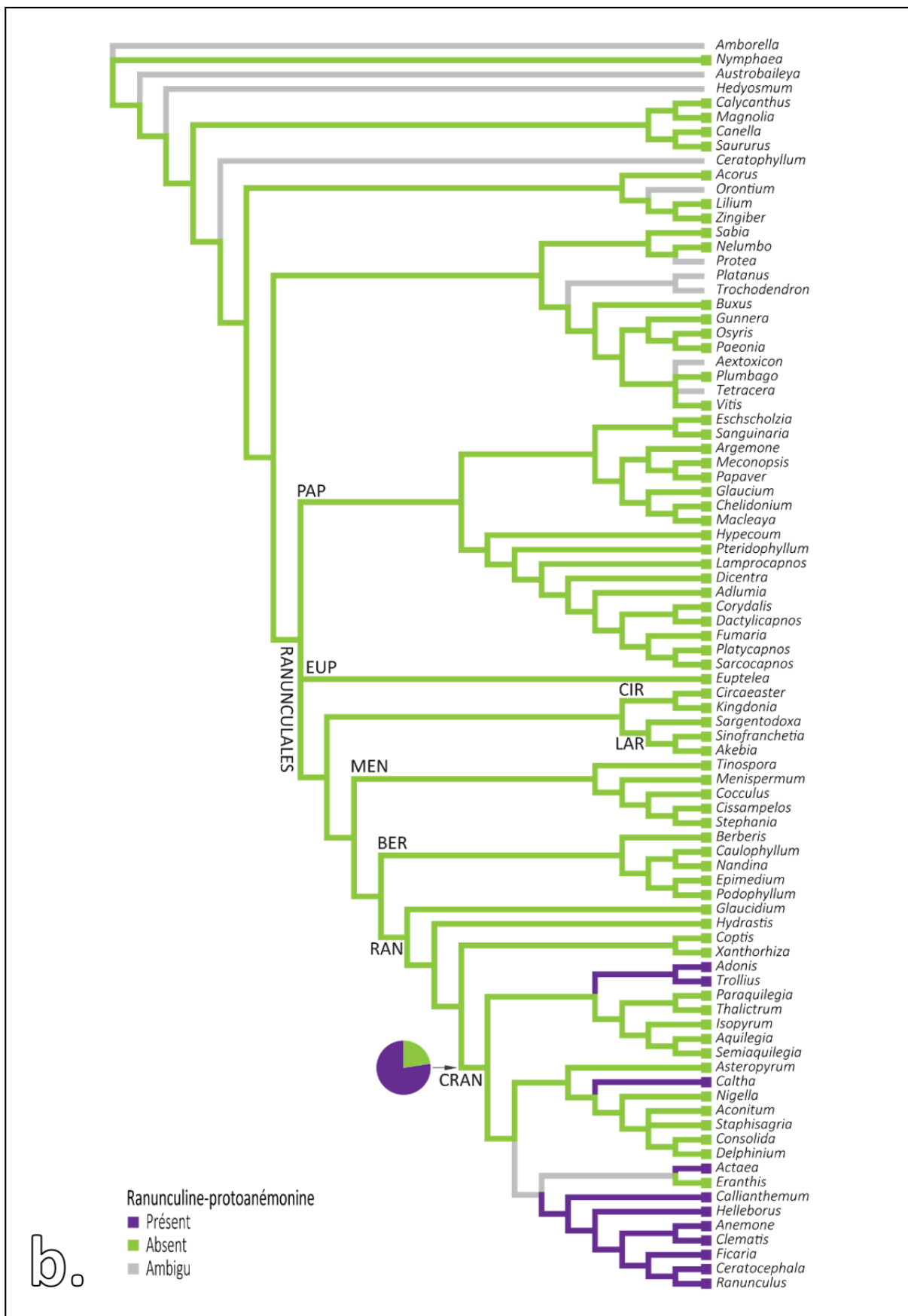
Tableau 1 - Résultats des tests de signal phylogénétique avec la métrique D.

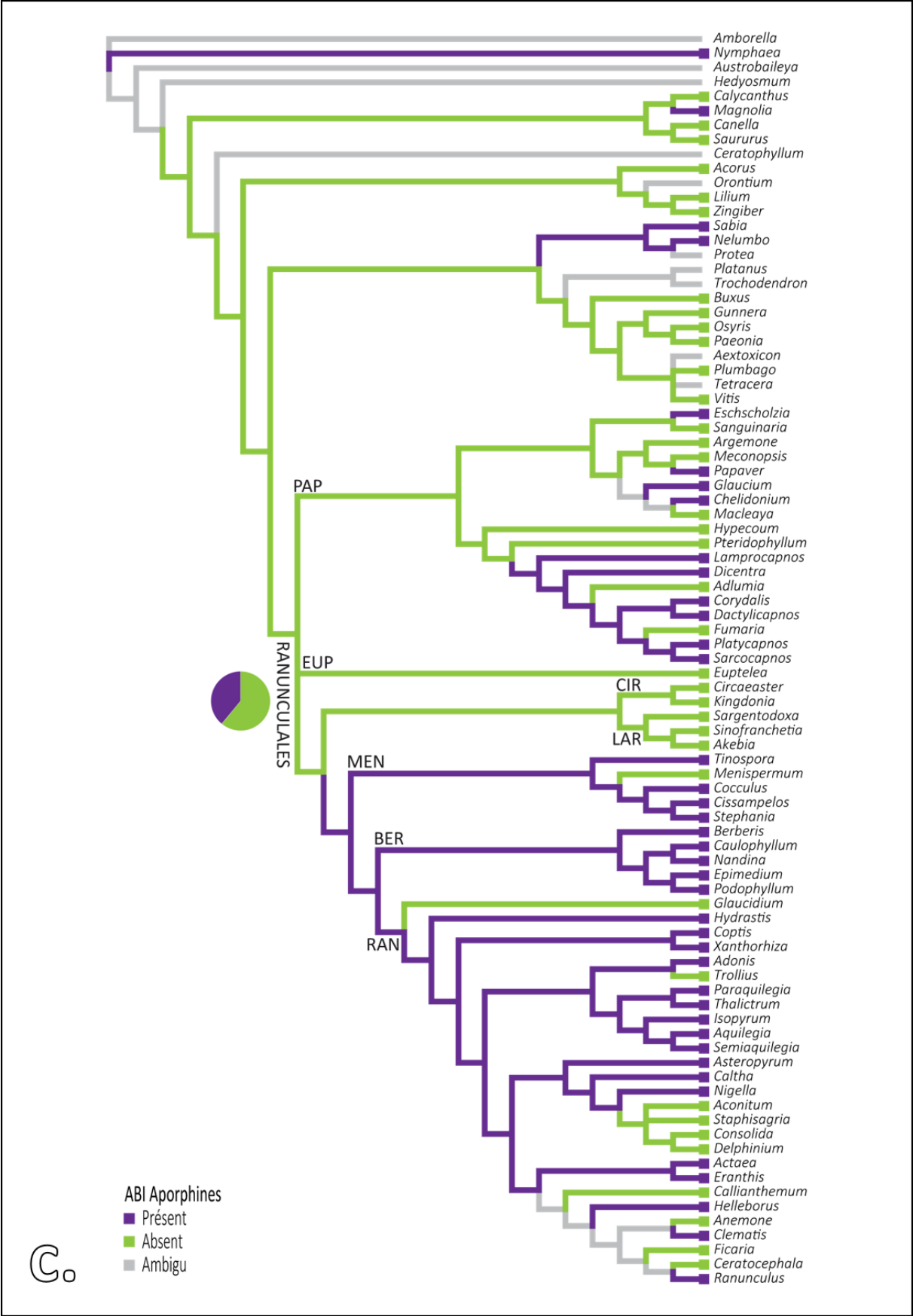
Caractère	Valeur de D	P(hazard)	P(signal)
Saponines	-0,248	0,042	0,645
Ranunculine-protoanémone	-4,509	0	0,999
ABI Aporphines	-0,999	0	0,897
ABI Protoberbérines	0,162	0,075	0,457
ABI Morphinanes	2,005	0,563	0,426
DT Aconitines	-8,451	0,002	0,997

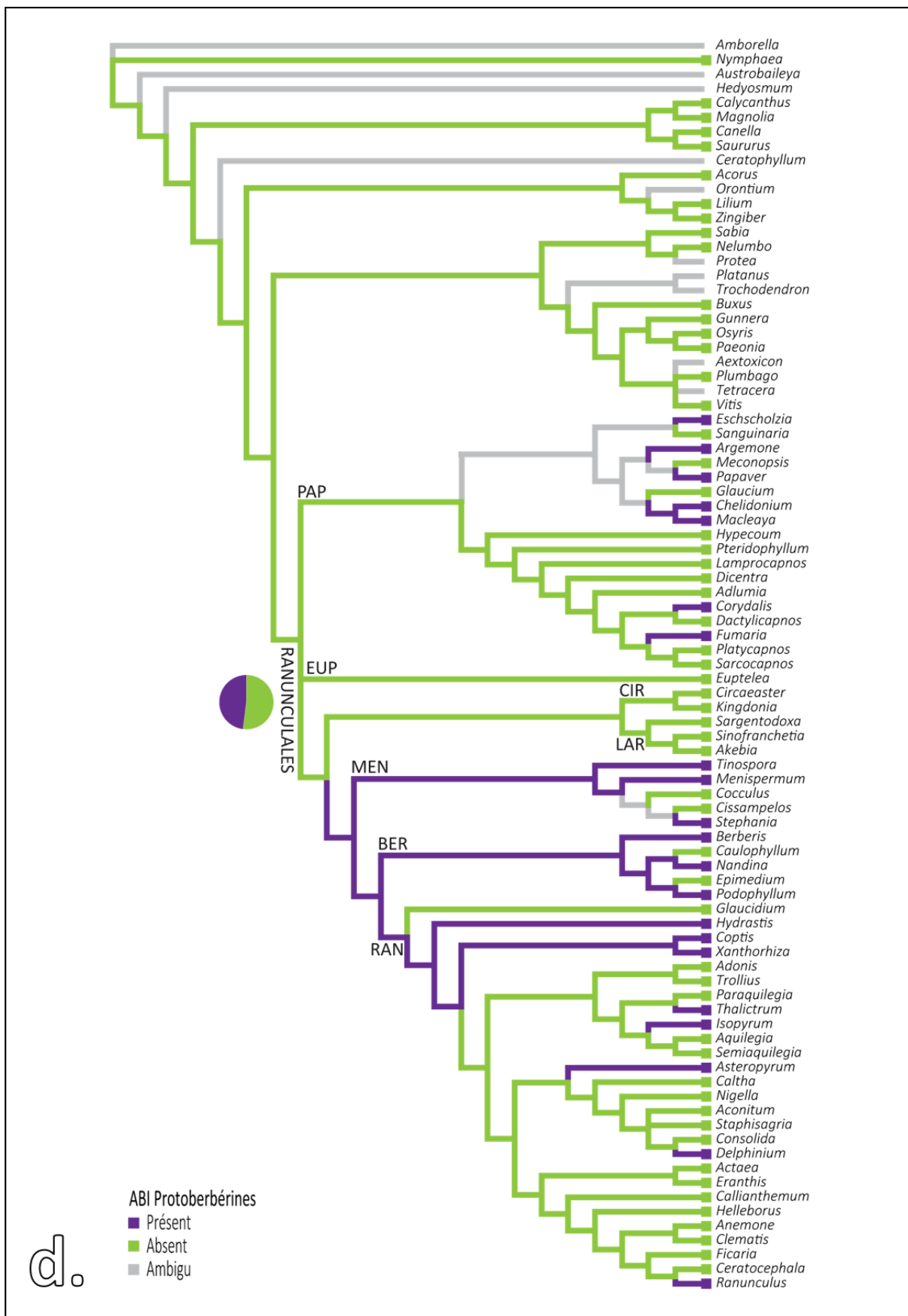
Aucun caractère ne donne une valeur de D proche ou supérieure à 1, à part les ABI Morphinanes. La probabilité que l'évolution de ces composés se fasse par hasard ou par héritage phylogénétique est impossible à trancher puisqu'il s'agit d'une autapomorphie. Pour tous les autres caractères, le test de signal phylogénétique est positif, c'est-à-dire que la distribution des composés secondaires n'est pas due au hasard. Selon les auteurs de cet indice (Fritz and Purvis 2010), une valeur proche de 0 indique que la distribution des états peut être expliquée par du mouvement brownien pur, donc que le trait est hérité et évolue sans contrainte particulière. Les saponines et les ABI Protoberbérines semblent évoluer de cette façon. Il est également possible que la valeur de D s'éloigne de 0 vers des valeurs négatives. Cela signifie, toujours selon les auteurs de la métrique, que la distribution des états de caractères n'est ni aléatoire, ni expliquée par du mouvement brownien mais qu'ils sont distribués dans des espèces plus apparentées qu'au hasard dans la phylogénie. Il y aurait donc une pression qui maintiendrait les états dérivés dans les clades où ils apparaissent. Les ABI Aporphines, la Ranunculine-protoanémone et les DT Aconitines semblent être dans ce cas-là.

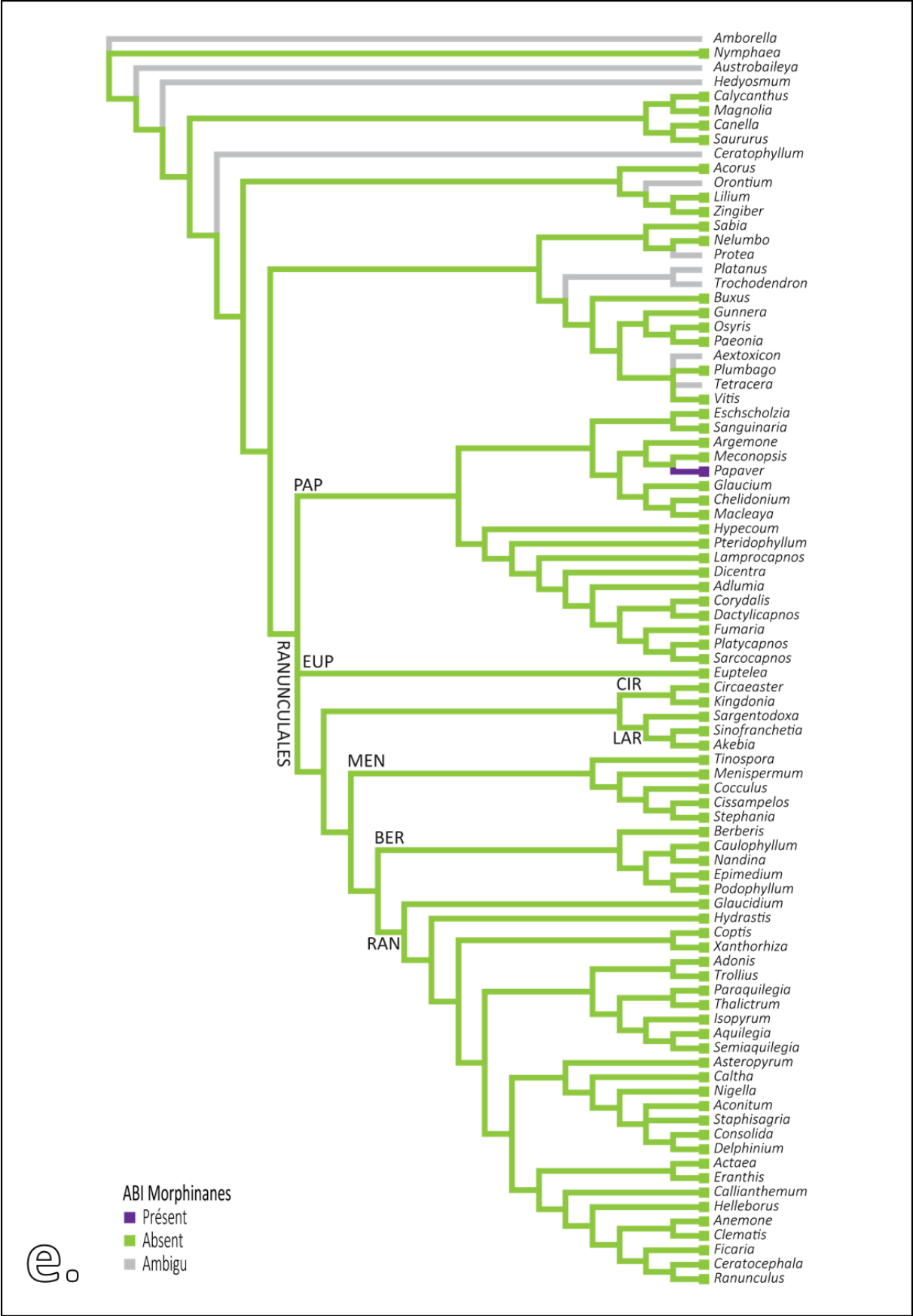
Figure 4 - (pages suivantes)- Reconstructions des états ancestraux. Les branches sont colorées selon la méthode de parcimonie. Les camemberts indiquent les résultats du rjMCMC quand un nœud a été reconstruit. a. Saponines. b. Ranunculine-protoanémone. c. ABI Aporphines. d. ABI Protoberbérines. e. ABI Morphinanes. f. DT Aconitines. (BER=Berberidaceae, CIR= Circaeasteraceae, EUP=Eupteleaceae, LAR=Lardizabalaceae, MEN=Menispermaceae, PAP=Papaveraceae, RAN=Ranunculaceae, CRAN=Core Ranunculaceae, DEL=Delphinieae).

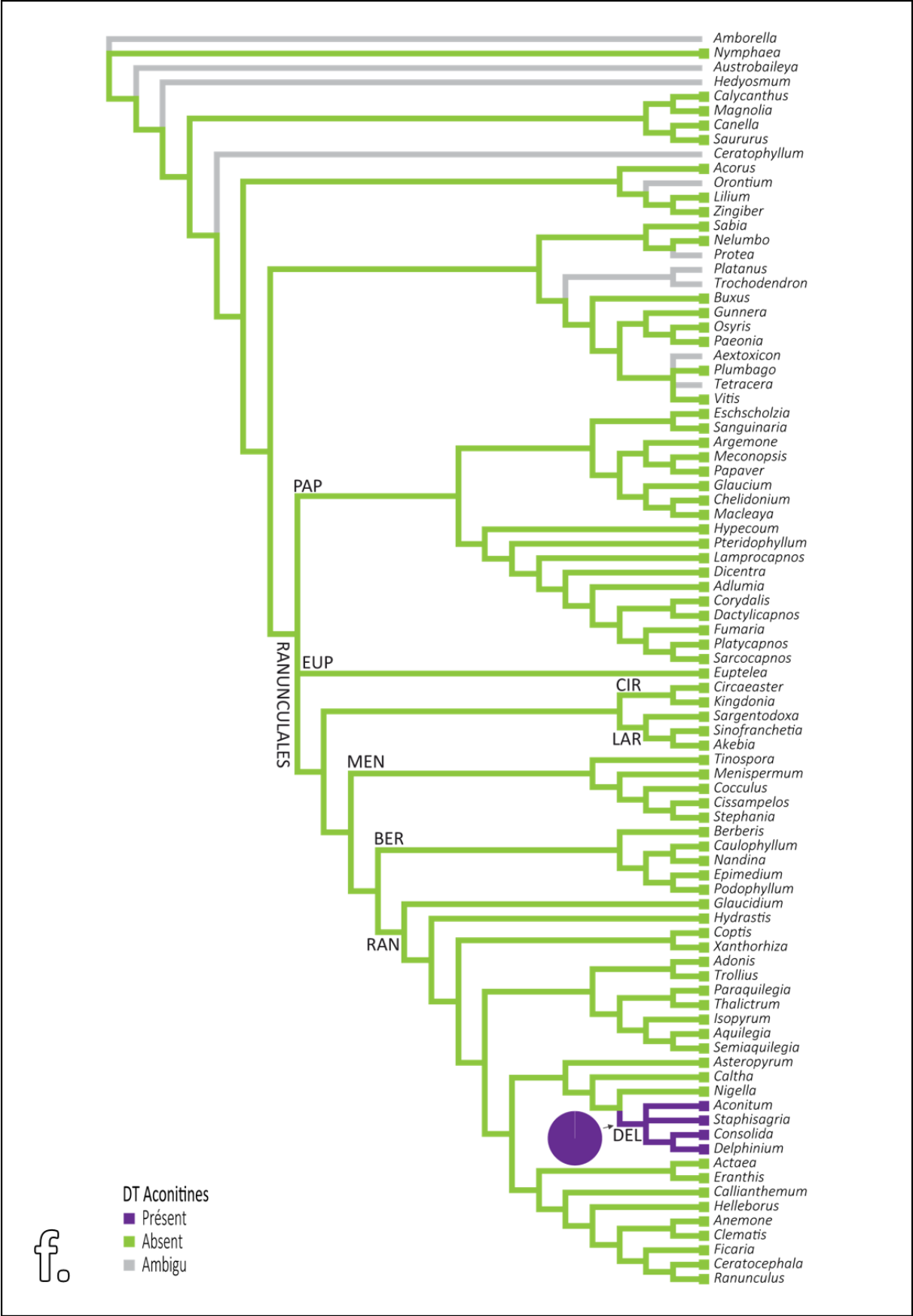












DISCUSSION

REMARQUES ET CRITIQUES METHODOLOGIQUES

LIMITES DU LITERATURE MINING

Malgré la puissance et le gain de temps permis par le *literature mining*, cette stratégie comporte certaines limites. D'abord les résultats sont fortement dépendants de la base de données interrogée. Ici, le choix de Pubmed permet probablement une bonne couverture des travaux publiés sur les questions qui nous intéressent, puisque cette base de données est avant tout biomédicale et que la phytochimie présente des intérêts thérapeutiques. Il est probable que l'utilisation de la même approche pour répondre à des questions plus éloignées de la médecine aurait abouti à une vision plus parcellaire de la littérature. Un autre problème est que les requêtes peuvent renvoyer des résumés qui n'ont aucune pertinence et qu'il est difficile ensuite de trier. Un exemple flagrant est celui d'articles concernant des intoxications de chevêchettes du genre homonyme, mais chez les animaux, *Glaucidium* Boie, 1826 (Fry 1995).

D'autre part, cette approche ne donne accès qu'aux données publiées dans des revues indexées et passe à côté de toute la « littérature grise ». Or, il existe sans doute un grand nombre de thèses de pharmacie, de mémoire de masters ou de rapports d'agences, comme l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou l'Organisation mondiale de la santé, qui ne sont jamais publiés dans des circuits académiques et échappent donc à cette approche. Une recherche manuelle dans les bibliothèques des facultés de pharmacie, quoi que fastidieuse, permettrait sans doute de compléter le jeu de données.

REMARQUES SUR L'ECHANTILLONNAGE ET LE JEU DE DONNEES

Il serait évidemment préférable d'avoir plus de genres de Ranunculales représentés dans la phylogénie pour ces analyses. Autant les reconstructions d'états ancestraux en parcimonie et en inférences bayésiennes supportent bien un sous-échantillonnage de la diversité, autant le comportement de la métrique D n'a jamais été discuté dans cette situation. Elle a d'ailleurs été plutôt employée pour des jeux de données beaucoup plus grands qu'ici (Weber and Keeler 2013). L'échantillonnage taxonomique a été directement repris du Chapitre I pour évaluer rapidement la pertinence des questions posées et s'il était possible d'y répondre avec les données phytochimiques disponibles dans la littérature. L'échantillonnage n'ayant pas été mis au point exprès pour cette étude, il y a donc des données qui n'ont pas pu être utilisées.

Historiquement, les Ranunculales ont souvent été rapprochées des Magnoliideae (DAHLGREN 1980; Cronquist 1981a), notamment parce que les groupes partagent la synthèse d'alcaloïdes benzylisoquinoléiques de type « aporphines », principalement la magnoflorine. L'hypothèse la plus commune est que la voie de biosynthèse serait apparue très tôt chez les plantes à fleurs et aurait ensuite été perdue par la plupart des eudicots. Nos résultats suggèrent au contraire qu'il s'agirait d'apparitions indépendantes. Augmenter l'échantillonnage de Magnoliidae permettrait peut-être de consolider ou d'infirmer ces résultats. À l'inverse, plusieurs groupes externes du jeu de données n'ont aucune donnée phytochimique. Ces genres pourraient être remplacés par des genres des mêmes familles ou ordres pour lesquels des données à la fois phytochimiques et moléculaires sont disponibles.

L'hétérogénéité de la répartition des données n'est pas en soi un problème puisque l'approche compartimentale compense les déséquilibres dans la proportion d'espèces de chaque genre qui ont été étudiées. En revanche cette hétérogénéité indique sans doute que le niveau d'intérêt et l'effort scientifique porté sur les différents taxons est très variable. Cela s'explique assez simplement par les intérêts économiques et les espoirs thérapeutiques portés de façon inégale par les différents genres de Ranunculales. Par exemple, la culture des graines de *Papaver somniferum*, qui produit la morphine et la codéine, représentait en 2017 à elle seule un marché annuel (légal) de 70 000 tonnes (FAOSTATS, <http://www.fao.org/faostat/en/>). À titre de comparaison, c'est presque dix fois supérieur à la production mondiale de vanille pour la même année (environ 8 000 tonnes, FAOSTATS). Sachant cela, il est attendu que les espèces apparentées aient été bien plus étudiées et étudiées bien plus finement que, par exemple, les Berberidaceae dont les principaux usages sont en tant que plantes ornementales et pour fabriquer des teintures (Heywood 2007).

APPROCHE COMPARTIMENTALE

L'approche compartimentale s'oppose à l'approche « exemplaire » selon laquelle les données d'une seule espèce (la même que dans la phylogénie moléculaire) auraient été codées. Cette stratégie permet de tenir compte d'observations phytochimiques ayant été faites sur des espèces proches mais distinctes de celles représentées dans la phylogénie moléculaire. Par exemple, lorsque des études portent uniquement sur des questions ethnobotaniques, il est rare que les données moléculaires soient disponibles pour les espèces ciblées, et il serait dans ce cas très difficile d'utiliser une approche exemplaire.

Un autre but de cette stratégie dans le cas particulier de cette étude est de minimiser le problème de l'absence. En effet, il est tout à fait possible, et même probable, que certains composés présents dans une plante n'aient pas été détectés dans le cadre d'une étude

particulière portant sur seulement quelques individus d'une espèce ou même seulement certaines parties des plantes. Par exemple, on ne détecterait pas les alcaloïdes toxiques de *Solanum tuberosum* (la pomme de terre) en analysant seulement ses tubercules, alors que les parties aériennes de la plante contiennent de l' α -solanine et de l' α -chaconine (des glycoalcaloïdes), connus pour être tératogènes (Gaffield and Keeler 1996). Une approche exemplaire nous forcerait dans ce cas à coder comme « absent » des composés pour l'espèce terminale, même si ces composés ont été trouvés dans des espèces proches dont d'autres parties de la plante ont été étudiées. Or, si plusieurs espèces d'un genre donné ont été étudiées, d'autant plus si les différentes études utilisent des méthodologies variées, la probabilité qu'un composé présent dans le genre n'ait pas été détecté baisse.

Cette approche repose néanmoins sur deux hypothèses qu'il convient d'explicitier : la première est l'hypothèse de monophylie des taxons terminaux, ici des genres, et la seconde est l'hypothèse selon laquelle l'état codé est ancestral à l'échelle du compartiment (Prendini 2001). La monophylie des terminaux paraît être une hypothèse raisonnable puisque les données ont été codées en vérifiant d'abord la taxonomie. La seconde condition est considérée comme remplie par le fait que les composés secondaires ont été regroupés en caractères représentant des voies de biosynthèses considérées comme anciennes dans la littérature (Bruneton 2009).

Le fait que les délimitations des genres soient établies d'une famille à l'autre par des taxonomistes ayant des traditions peut-être différentes peut les rendre difficile à comparer. On peut imaginer qu'à l'intérieur d'une famille, les taxonomistes aient hérité de manières semblables de percevoir la diversité, et donc de placer les différents rangs, mais cette hypothèse devient certainement de moins en moins justifiée à mesure que le champ taxonomique s'élargit.

STRATEGIE DE CODAGE

L'utilisation de ClassyFire pour construire le jeu de données n'est justifiée que si l'hypothèse suivante jusque-là implicite est réaliste : les similitudes structurales entre molécules reflètent leur production par des voies de biosynthèses identiques. En effet, ce logiciel repose sur la présence ou l'absence de différentes fonctions sur les molécules et la structure de leur squelette carboné pour produire une classification des substances qui lui sont fournies. Ainsi, il permet d'obtenir un classement des molécules à la manière dont un spécimen biologique est identifié à l'aide d'une clef d'identification, avec un ensemble de caractéristiques hiérarchisées. Or, ces caractéristiques ont été établies pour permettre une identification et une classification rapide et efficace des composés, sans forcément chercher à refléter leur biosynthèse. L'hypothèse selon laquelle des substances similaires

sont issues de voies de biosynthèses homologues est donc nécessaire. Ce présupposé a paru raisonnable au regard de la littérature sur le sujet (Dewick 2009).

D'autres méthodes de classification des substances pour délimiter et formaliser les caractères et assigner chaque substance à un caractère auraient pu être employées. Une classification manuelle basée sur la recherche bibliographique des voies de biosynthèse aboutissant à chacun des composés retrouvés apparaissait impossible, d'abord par la quantité de travail que cela aurait représenté (255 composés ont été trouvés seulement dans les alcaloïdes) mais aussi parce que cette information est souvent manquante. Il existe un autre outil d'analyse automatique de composés biologiques, ChemGPS-NP, qui effectue des analyses en composante principale à partir d'un « *chemical space* ». Cet outil aurait donc pu nous fournir des catégories de substances basées sur des analyses multivariées. La pertinence de cette approche nous paraissait difficile à évaluer et l'interprétation de ses résultats moins directe, aussi nous n'avons pas essayé cet outil.

L'ABSENCE ET L'HOMOLOGIE

Les plus gros problèmes de toute cette étude concernent le traitement de l'absence et la distinction entre l'absence de données dans la littérature et l'absence de toxine dans les plantes. Malgré l'emploi d'une approche compartimentale dans le but de la minimiser ce problème, il est possible qu'une toxine soit produite par une plante sans toutefois être mentionnée dans l'étude source. Notre stratégie de codage est donc discutable et réduit artificiellement la quantité de données manquantes.

L'absence de mention d'une substance dans une source peut être due à l'impossibilité technique de la détecter. Or, les méthodes d'analyse chimiques et de caractérisation des composés n'ont pas du tout été prises en compte ici, à cause du gros volume de littérature à traiter d'une part et par manque d'expertise d'autre part. Il est tout à fait possible que certains composés ne soient pas détectables par certaines techniques, auquel cas il aurait été plus pertinent de laisser des données manquantes.

Enfin, ce n'est pas parce qu'une substance n'est pas produite par la plante au moment et dans l'organe où l'analyse est effectuée que la plante n'a pas la possibilité de produire le composé secondaire. Cela peut s'expliquer de plusieurs façons. Comme déjà discuté, toutes les toxines ne sont pas produites dans tous les organes des plantes. Certaines plantes produisent leurs toxines uniquement en réponse à une attaque, sans les stocker comme c'est le cas de certains arbres du genre *Acacia* (Rohner and Ward 1997). Ensuite, un composé peut ne pas être produit simplement parce que ses précurseurs ne sont pas disponibles ou synthétisables par la plante. Il a été montré qu'il existe un *trade-off* entre la croissance et la synthèse de composés secondaires de défense, entre autres chez *Senecio*

vulgaris (Asteraceae, Frischknecht *et al.* 2001), récemment chez *Stryphnodendron adstringens* (Fabaceae, Tuller *et al.* 2018) dans des situations où les ressources en azote sont limitées. Beaucoup de Ranunculales vivant dans des milieux alpins (Wang, Lin, *et al.* 2016), où les sols sont plutôt pauvres, sont peut-être dans cette situation.

L'absence « réelle » des composés secondaires correspondrait plutôt à une perte de la capacité des plantes à les produire. Pour que les apparitions multiples inférées par la parcimonie soient vraiment considérées comme des apparitions indépendantes des métabolites secondaires, il faudrait que les autres descendants des ancêtres communs les plus récents de ces taxons ne possèdent pas les enzymes impliquées dans les voies de biosynthèse. Cette absence est donc plutôt à aller chercher dans les génomes et dans l'homologie des enzymes de la voie de biosynthèse plutôt que dans l'expression et la synthèse des substances. Il en découle qu'une hypothèse d'homologie portant sur la présence du même alcaloïde ou de deux alcaloïdes semblables chez deux taxons terminaux s'appuie implicitement sur une hypothèse d'homologie portant sur la voie de biosynthèse de ce métabolite.

Les métabolites secondaires présents chez les Ranunculales sont de petites molécules issues de voies métaboliques assez complexes faisant intervenir de nombreux gènes. La voie de biosynthèse des alcaloïdes benzyloquinoléiques est partiellement élucidée (Dastmalchi *et al.* 2018) et est reproduite dans la Figure 5. Sa complexité rend difficile à imaginer qu'elle puisse apparaître en entier plusieurs fois. En effet, il semble plus parcimonieux de faire l'hypothèse que deux composés légèrement différents viennent d'une seule voie de biosynthèse (donc d'un ensemble de gènes orthologues) héritée d'un ancêtre commun contenant des modifications de certaines enzymes (donc des mutations génétiques) plutôt que de faire l'hypothèse que deux composés proches viennent de deux voies de biosynthèses complètement indépendantes (donc de deux ensembles de gènes différents codant pour des enzymes différentes). Cet argumentaire est résumé par Gershenzon (1983, traduction libre) :

« Des composés qui nécessitent plus d'étapes biosynthétiques, ou qui sont faits à partir de précurseurs inhabituels, devraient être plus rares et ainsi il devrait y avoir moins de risque de convergence évolutive produisant la même substance dans des groupes taxonomiques largement éloignés. »

Cette supposition est d'ailleurs une explication évidente au résultat systématique positif de tous les tests de signal phylogénétique. Que des caractères complexes nécessitant l'intervention d'un grand nombre de gènes soient distribués selon un patron indiquant au moins un héritage commun, sinon de la sélection, plutôt qu'au hasard paraît évident. Une distribution au hasard d'un état de caractère dans la phylogénie indiquerait que l'état de caractère apparaît et disparaît très fréquemment, et donc qu'il peut être

réalisé facilement et sans doute de plusieurs manières. Les caractères étudiés ici ne sont *a priori* pas dans cette situation. Les résultats des indices D vont tout à fait dans ce sens. Il est d'ailleurs attendu que D et l'indice de rétention semblent corrélés et aillent dans le même sens (mais cela n'a pas encore été réellement testé). L'indice de rétention est également le degré de « *clustering* » des états de caractères dans la phylogénie, bien que de façon plus stricte et sans modèle d'évolution. Cette corrélation était attendue et c'est la raison pour laquelle les indices de rétention ont été calculés en premier lieu.

Les éventuels problèmes que pourraient poser les duplications de génomes et la paralogie dans la formulation des hypothèses d'homologie et l'élucidation des voies de biosynthèses n'ont pas été discutés, à notre connaissance, à propos des métabolites secondaires qui nous intéressent ici. Il serait pertinent de creuser le problème puisqu'une duplication complète du génome a été postulée chez l'ancêtre des Ranunculales (Pabón-Mora *et al.* 2013). Il existe néanmoins une grande littérature sur le sujet qui pourrait être une source de pistes de réflexion (revue de la littérature effectuée par exemple dans Altenhoff and Dessimoz 2012).

Les exemples de réelles convergences, au sens où des voies de biosynthèses non homologues aboutissent à la production du même composé secondaire sont assez rares. Il en existe cependant quelques hypothèses sérieuses. Par exemple, l'Annonaceae *Fissistigma oldhamii* produit des morphinanes (Gao *et al.* 2001). Dans ce cas, l'éloignement phylogénétique avec le genre *Papaver* rend très irréaliste l'hypothèse que la voie de biosynthèse existe mais ne soit pas exprimée chez toutes les plantes descendant de l'ancêtre commun le plus récent de ces deux taxons (ce qui représenterait toutes les plantes à fleurs sauf les Amborellales, Nymphaeales et Austrobaileyales). Un autre exemple est la N,N-Dimethyltryptamine (DMT), un alcaloïde psychotrope qui est un des deux principes actifs de la boisson psychédélique traditionnelle d'Amérique du Sud « ayahuasca ». Trois plantes sont indifféremment utilisées comme source de DMT dans cette préparation, *Psychotria viridis* (Rubiaceae) au Brésil, au Pérou et en Équateur, *Diplopterys cabrerana* (Malpighiaceae) en Équateur et en Colombie et *Mimosa tenuiflora* (Fabaceae) au Mexique et au Brésil (Riba 2003). Le dernier ancêtre commun de ces trois espèces est le nœud des Pentapetalae. Il est ici aussi inconcevable qu'une voie de biosynthèse ancestrale produisant un composé secondaire (qui plus est recherché par les humains) ait disparu chez presque 200 000 espèces et se soit maintenue uniquement chez trois espèces. La biosynthèse de la DMT est donc très probablement un exemple réel de convergence. Gershenzon and Mabry (1983) donne d'autres exemples similaires.

Enfin, la comparaison avec ce qui a été fait chez les animaux est risquée. La majorité des toxines animales étant de nature peptidique, les hypothèses d'homologies sont bien plus faciles à justifier lorsqu'il « suffit » d'aligner des séquences d'acides aminés (même si tout le travail de recherche et de caractérisation de ces toxines est ardu). Par exemple, le groupe des Conoidea (Mollusca) a bien été étudié à cet égard (Puillandre 2018).

Il convient donc d'être très prudent dans l'interprétation des résultats lorsqu'ils indiquent des apparitions multiples ou la perte de certains métabolites. Dans le cas du

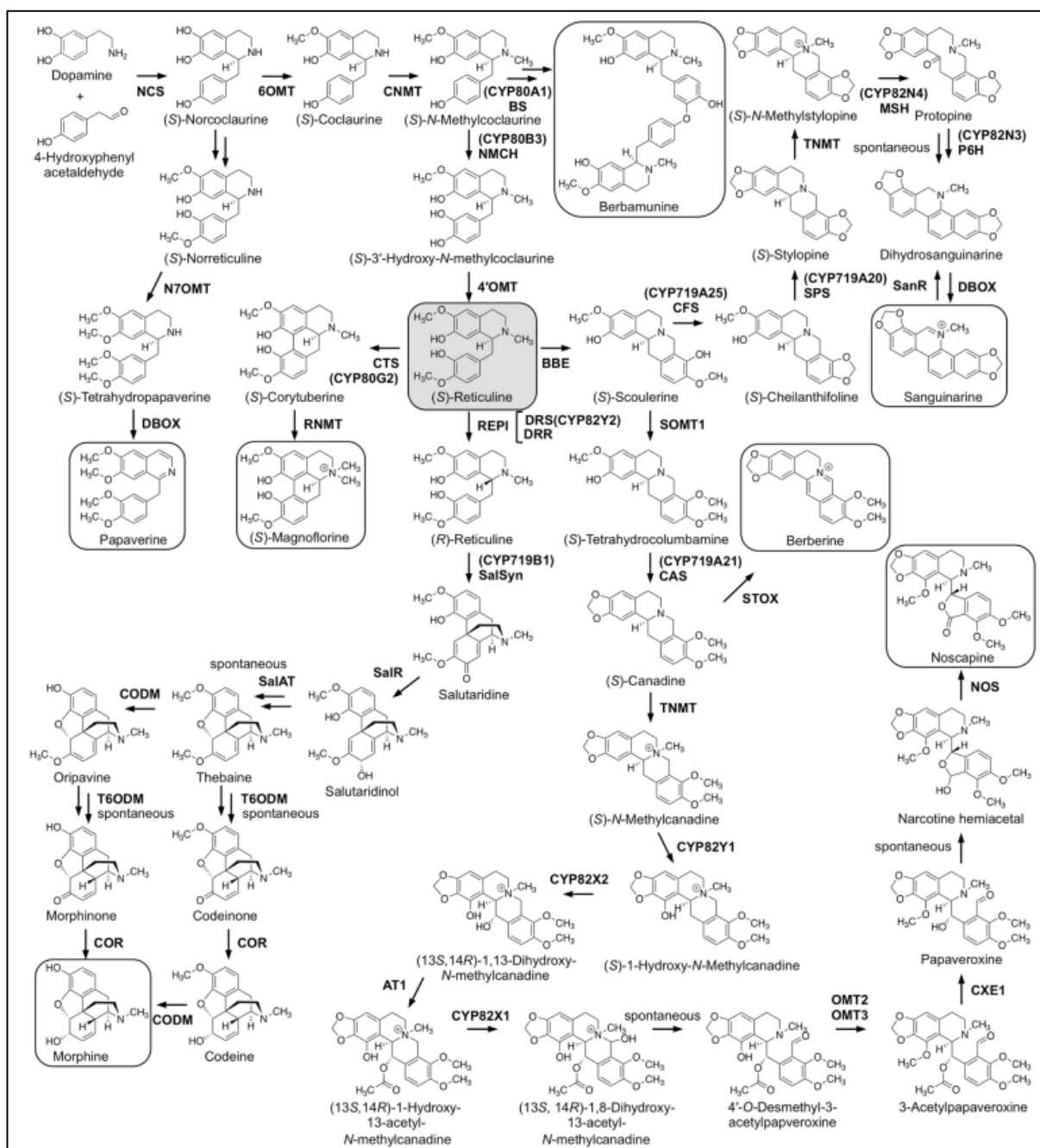


Figure 5 : Vue d'ensemble du réseau connu de la biosynthèse des alcaloïdes benzylisoquinoléiques. La voie centrale produit l'intermédiaire majeur (S)-reticuline (boîte grise) à partir duquel plusieurs voies divergent pour produire les composés finaux (boîtes blanches). Depuis Dasmatchi et al. (2017).

couple ranunculine-protoanémone, les analyses bayésiennes, qui intègrent plus de sources d'incertitude vont d'ailleurs plutôt dans le sens d'une présence ancestrale là où la parcimonie indique des apparitions multiples ; ou au moins dans le sens d'une grande incertitude dans les cas des ABI Aporphines et des ABI Protoberbérines. À part chez les Delphinieae où l'apparition des DT Aconitines est reconstruite comme une synapomorphie de façon très soutenue, tous les résultats nous paraissent trop surprenants⁵ ou trop incertains pour être interprétés tel quels.

Les questions de l'absence et de l'homologie peuvent alternativement être considérées sous l'angle de la phylogénie comme outil prédictif de la distribution taxonomique de composés secondaires. Et si les voies de biosynthèses apparaissaient bien, au plus tard, chez le dernier ancêtre commun de tous les taxons produisant les métabolites secondaires ? Et s'il suffisait d'aller chercher ces substances dans les « taxons à trous » de la phylogénie pour les trouver ? Cette stratégie s'est déjà révélée pertinente à des petites échelles taxonomiques, où les hypothèses d'homologies et d'héritage des voies de biosynthèse ne pose pas de problèmes, comme chez le quinquina jaune (*Cinchona calisaya*, Rubiaceae). Cette espèce produit en particulier de la quinine qui possède des propriétés antipaludiques d'intérêt crucial, puisqu'elle est présente sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé. Ici la phylogénie permet de prédire les quantités de quinine produites par différentes variétés de quinquina (Maldonado and Miralto 1982). À l'échelle taxonomique du genre, cette approche fonctionne aussi, d'ailleurs en employant directement les propriétés médicinales à la place de la présence ou de l'absence des composés secondaires, comme cela a été montré dans le genre *Euphorbia* (Ernst *et al.* 2016). Enfin, il semble que la phylogénie permette de prédire la présence de composés et de propriétés médicinales à l'échelle de toutes les angiospermes. Ainsi, Halse-Gramkow *et al.* (2016) ont compilé un jeu de données sur les propriétés psychoactives de 500 genres de plantes à fleurs et l'ont optimisé sur une phylogénie exhaustive des genres d'angiospermes. Ici aussi, les propriétés psychotropes des plantes ne sont pas distribuées de façon aléatoire dans la phylogénie. Une méthode dite des « nœuds chauds » a été employée et permet de détecter dans quels clades il y a le plus de chances de trouver des espèces psychoactives pas encore étudiées. Ils pointent alors vers une dizaine de clades dans lesquels chercher en priorité de nouveaux médicaments (dont les Papaveraceae, les Ranunculaceae et les Berberidaceae). Le rêve de De Candolle, selon lequel la systématique botanique pourrait un jour aider l'humanité en guidant la médecine, paraît désormais accessible.

⁵ Selon la célèbre citation de Carl Sagan : « Des affirmations extraordinaires nécessitent des preuves extraordinaires. »

ROLES ECOLOGIQUES ET EVOLUTIFS DES METABOLITES SECONDAIRES

COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE PRECEDENTE

Ici ne seront discutées que les études portant sur l'évolution des métabolites secondaires dans un cadre phylogénétique, à l'exclusion, donc, des chimiotaxonomies de la seconde moitié du XX^e siècle.

La corrélation entre la phylogénie et les constituants chimiques des Ranunculaceae a déjà été étudiée, malheureusement dans des articles rédigés en mandarin qu'il a été impossible d'obtenir et de faire traduire à temps ici (Xiao 1980; Peng *et al.* 2006). Le résumé de la seconde étude indique que la distribution des métabolites secondaires de Ranunculaceae est en accord avec la classification de (Tamura 1993) mais sans indiquer quelles molécules caractérisent quels taxons.

La ranunculine a précédemment été proposée comme une synapomorphie de la seule tribu des Ranunculeae seulement (Wang *et al.* 2009). Notre jeu de données montre qu'elle est présente dans plus de taxons. Cela peut s'expliquer par le fait d'avoir codé seulement la ranunculine et pas également la protoanémone. Il se trouve que la ranunculine est le précurseur de la protoanémone et que la réaction transformant la première en la seconde se produit extrêmement rapidement lorsque les plantes sont abîmées (la ranunculine est stockée dans les vacuoles pour éviter l'auto-toxicité). La ranunculine peut être indétectable au moment où l'analyse est faite parce qu'elle s'est totalement convertie en protoanémone (Benn and Yelland 1968). L'étude de Wang propose une origine des alcaloïdes benzyloquinoléiques au nœud [Menispermaceae + Berberidaceae + Ranunculaceae], ce qui est en accord avec nos résultats pour les ABI Aporphines.

Le couple ranunculine-protoanémone est retrouvé ici dans deux clades supplémentaires par rapport à l'étude de Zhai *et al.* (2019) : la tribu des Adonideae et le genre *Caltha*. Il se peut donc que ce caractère soit une synapomorphie d'un nœud plus profond que ce qui est envisagé par leur étude. Les auteurs suggèrent également que l'absence d'alcaloïdes benzyloquinoléiques est caractéristique du clade formé par les [Cimicifugeae + Callianthemeae + Ranunculeae + Anemoneae]. C'est en contradiction avec les résultats présentés ici, puisque ce type d'alcaloïdes a été observé dans ce clade selon les sources ayant servi à construire notre jeu de données.

Les morphinanes comme autapomorphie du genre *Papaver* sont absolument sans surprises, comme déjà discuté par Lane *et al.* (2018). Le genre est cependant représenté par trois taxons terminaux dans leur étude contre un seul ici, ce qui rend difficile l'interprétation de nos résultats en regard de l'étude de Lane.

REMARQUES GENERALES SUR LA TOXICITE

Il convient ici d'attirer l'attention sur le fait que la toxicité d'une substance pour l'homme ou telle qu'utilisée par l'homme n'indique pas nécessairement que la substance en question soit toxique pour les prédateurs naturels de la plante qui la produit. Un bon exemple est celui des curares produits par les Menispermaceae, substances paralysantes utilisées pour empoisonner les pointes de flèches (Neuwinger 1998). Ces molécules traversent très mal la paroi digestive des mammifères et donc ont un effet toxique seulement quand elles pénètrent dans le système circulatoire (Kupchan *et al.* 1961). Il est inutile dans ce cas de proposer des hypothèses adaptatives sur la production de ces métabolites secondaires comme composés toxiques puisque leur toxicité n'a en pratique pas d'effets dans la nature hormis sur l'être humain. Il est donc important dans cette optique de s'intéresser à la toxicité des composés secondaires pour les prédateurs des plantes d'intérêt, et pas seulement à leur toxicité sur l'homme ou sur des rats de laboratoire.

La seule remarque sur les saponines qui sera faite ici est qu'elles semblent être des insecticides de faible spécificité et faible toxicité (Chaieb 2010). Cela permet de postuler qu'elles ne confèrent pas d'avantages évolutifs drastiques et donc subissent peu de pression de sélection, ce qui expliquerait leur distribution brownienne dans la phylogénie.

Il a été montré que l'herbivorie chez les insectes est corrélée à une forte augmentation de leurs taux de diversification (Wiens 2003). Si la consommation de végétaux, par rapport à d'autres régimes alimentaires, confère aux insectes un avantage sélectif important, alors la pression de sélection sur les moyens de défense des plantes sera d'autant plus grande.

Certaines classes de composés secondaires n'ont pas été étudiées ici, par manque de données, d'hypothèses chimiotaxonomiques ou de littérature. Il serait intéressant de les ajouter (voir Annexe 5).

CAS PARTICULIER DES MORPHINANES

Avec le jeu de données construit ici, les morphinanes apparaissent comme une autapomorphie du genre *Papaver*, ce qui est cohérent avec la littérature (Lane *et al.* 2018 et les références à l'intérieur). Ce genre comprend environ 70 espèces, ce qui en fait le genre le plus diversifié des Papaveroideae (Kadereit 1997). Les morphinanes sont des composés dont les propriétés narcotiques et addictives existent chez d'autres animaux que les humains, par exemple chez les poissons-zèbres (Bretaud *et al.* 2007), chez des criquets (Zabala and Gómez 1991), chez les escargots petit-gris (Burrowes *et al.* 1983) et chez la « crevette-mante » (Maldonado and Miralto 1982). Et il y a des cas documentés de

perruches ravageant des champs de pavots à opium en Inde⁶. La question de savoir si les propriétés narcotiques de ces substances présentent un avantage évolutif quelconque pour ces plantes est assez évidente. Dans les expérimentations animales citées plus haut, la morphine a pour premier effet de ralentir le temps de réaction et l'activité des individus. Ce pourrait donc être utile pour ralentir la consommation de la plante par un herbivore et les morphinanes seraient donc bien des molécules de défense. Cependant, si les graines de pavots étaient aussi dispersées par des animaux, alors il se pourrait que les morphinanes aient été sélectionnés non pas (ou également) comme agents protecteurs de la plante mais comme attracteurs des animaux effectuant la dispersion. Des expériences dans des souffleries ont montré que les espèces de pavot n'avaient pas toujours les graines dispersées par le vent avec la même efficacité, même s'il s'agit du mécanisme de dispersion principal connu (Kadereit and Leins 1988). Il a été montré que des graines de pavots pouvaient être dispersées par des lapins, dans une situation où les deux espèces sont invasives aux îles Robinson, au Chili (Fernández and Sáiz 2006).

D'autres cas de production de substances psychotropes et addictives par les plantes qui améliorent la pollinisation ou la dispersion ont été décrits. Par exemple, la caféine présente dans le nectar des fleurs de Rubiaceae a un effet psychotrope positif sur les hyménoptères en termes de pollinisation (Thomson *et al.* 2015). Il est aussi décrit chez le genre d'orchidée *Epipactis* que la présence d'éthanol dans le nectar, produit par des microorganismes symbiotiques, réduit les réflexes de nettoyage des hyménoptères qui ont donc tendance à laisser les pollinies collées à leurs corps plus longtemps (Ehlers and Olesen 1997).

NECTAR ET POLLEN TOXIQUES

Une situation très curieuse se produit dans les Ranunculaceae où existe des d'espèces dont le pollen et le nectar sont toxiques. Cela semble complètement contre-intuitif d'empoisonner les potentiels pollinisateurs. Les quelques études sur le sujet offrent des pistes de réflexion intéressantes. Ce phénomène a stupéfait les botanistes depuis sa découverte, et ceux-ci ont proposé un grand nombre d'hypothèses adaptatives pour expliquer ce phénomène (revue dans Adler, 2000)). Or, aucune étude de *fitness* n'a été effectuée chez des fleurs produisant du nectar toxique et il est tout à fait possible que les toxines se retrouvent dans le nectar pour des raisons contingentes, comme par exemple le fait d'être plutôt transportées par le phloème, qui sert aussi à transporter les sucres vers les nectaires.

Dans le genre *Ranunculus*, il a été montré que le pollen contient des concentrations de ranunculine qui sont toxiques pour les larves d'espèces d'insectes très généralistes qui

⁶ VICE, 28/02/2019, *Opium-Addicted Parrots Keep Raiding Poppy Farms in India*

pondraient dans la fleur et qu'en revanche les concentrations de ranunculine seraient tolérables pour les larves d'insectes spécialisés dans la pollinisation de ces fleurs (Sedivy *et al.* 2012). La toxicité du pollen serait donc une manière pour la plante de sélectionner et de favoriser la spécialisation de ses pollinisateurs.

Dans les genres *Aconitum* et *Delphinium*, le nectar est toxique en plus du pollen. De plus, les DT Aconitines produites par ces plantes sont autrement plus toxiques que la protoanémone des *Ranunculus* (voir section suivante). Malgré les précautions d'Adler (2000), il est difficile d'imaginer que la tribu la plus diversifiée des Ranunculaceae (environ 700/2500 espèces, Jabbour, Louis P. Ronse De Craene, *et al.* 2009) puisse être porteuse d'un grand désavantage sélectif. Chez *Delphinium*, le nectar est logé au fond d'éperons accessibles uniquement par certains pollinisateurs (hyménoptères, colibris). Ce nectar, bien que toxique, l'est considérablement moins que le pollen. En plus de la sélection par l'accessibilité au nectar, il est possible que ces plantes sélectionnent également des pollinisateurs spécialistes en protégeant leur pollen de pollinisateurs généralistes et en récompensant leurs pollinisateurs spécialistes avec du nectar moins toxique (Irwin, 2014). Dans le genre *Aconitum*, il a été observé que la concentration en toxines du nectar était trop basse pour affecter les pollinisateurs spécialistes, des bourdons à longue langue, mais suffisamment haute pour affecter des « voleurs » de nectar, des bourdons à langue courte qui accèdent au nectar par l'arrière des fleurs et ne participent donc pas à la pollinisation. Les fleurs ici aussi favoriseraient la sélection de pollinisateurs résistants à leurs toxines (Barlow *et al.* 2017). Un cas plus extrême a d'ailleurs été décrit chez l'espèce *Aconitum septentrionale*, où les toxines présentes dans le nectar se retrouvaient dans des concentrations suffisantes pour être létales envers les abeilles domestiques. Cette espèce est très visitée par un bourdon spécialiste, *Bombus consobrinus*. Les toxines se retrouvent ensuite en grandes concentrations dans le pollinisateur lui-même, qui devient donc toxique pour ses éventuels prédateurs. Dans ce cas, la production de nectar toxique procure à la plante un pollinisateur fidèle puisque lui-même tire un bénéfice de la spécialisation (GOSSELIN *et al.* 2013).

La question de l'utilité ou non n'est toujours pas tranchée et continue à fasciner des chercheurs (Stevenson *et al.* 2017).

ÉCOLOGIE EVOLUTIVE DES COMPOSES TRES TOXIQUES

En plus de l'intrigante question du pollen et du nectar toxique, les Delphinieae ont aussi la particularité de produire des composés secondaires extrêmement toxiques agissant sur les canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui lui confère une activité sur le système nerveux central de tous les métazoaires en inhibant la recapture de la noradrénaline et en

dépolarisant de façon extrême les neurones présents dans les zones responsables de l'épilepsie (Ameri 1998).

Il semble également que, selon nos résultats, toutes les autres substances toxiques arrêtent d'être produites au nœud où les DT Aconitines sont apparues. Il faut bien sûr garder en tête les problèmes liés au codage de l'absence dans notre jeu de données, mais il s'agit d'un des groupes les mieux étudiés et où les alcaloïdes benzylisoquinoléiques de tous les types ont été activement recherchés. Il pourrait simplement s'agir d'un problème de coût pour la plante. En effet, et en termes barbares, à quoi bon synthétiser des composés vaguement irritants comme la ranunculine lorsque l'on peut faire des substances mortelles ? Cela semble aller avec la vision « course aux armements » proposées par Cronquist (1977).

L'hypothèse d'un possible avantage évolutif conféré par les DT Aconitines aux membres des Delphinieae pourrait expliquer qu'elles représentent un quart de la diversité spécifique des Ranunculaceae (Jabbour, Louis P. Ronse De Craene, *et al.* 2009). Cependant il faut aussi rappeler qu'il s'agit des seules espèces à avoir des fleurs zygomorphes dans toute la famille, ce qui pourrait également leur conférer un avantage important.

PERSPECTIVES A COURT TERME

Les perspectives immédiates de ce travail sont sa publication dans une revue à comité de lecture. Une partie des obstacles et difficultés discutés ici paraissent pouvoir être améliorés de façon réaliste et dans un temps raisonnable en vue de la publication.

L'échantillonnage devrait être repensé pour y inclure les genres pour lesquels des données phytochimiques ont été trouvées et qui n'étaient pas inclus dans l'alignement moléculaire utilisé ici, si de nouvelles séquences sont publiées. Il faut néanmoins veiller à ce que la représentation taxonomique soit proportionnelle à la diversité totale, même s'il semble illusoire pour le moment de passer à une approche exemplaire. Cela demandera de refaire la reconstruction phylogénétique en gardant la même méthode et la même contrainte. Il semble également nécessaire de redéfinir les groupes externes, en incluant notamment plus de Magnoliidae et en choisissant des représentants des autres grandes lignées d'angiospermes pour lesquelles il existe des données phytochimiques.

Regrouper tous les alcaloïdes benzylisoquinoléiques en un seul caractère permettrait de regarder l'évolution de cette voie de biosynthèse dans son ensemble, puisqu'au moins le début semble être homologue chez toutes les espèces (Dastmalchi *et al.* 2018).

Il serait possible d'utiliser la méthode de « *Stochastic character mapping* » (Huelsenbeck *et al.* 2003) pour évaluer les nombres de pertes et de gains de chaque

caractère selon des modèles d'évolutions probabilistes. La comparaison avec les optimisations avec la méthode de parcimonie pourrait s'avérer intéressante en indiquant notamment s'il existe un impact important des longueurs de branches sur les résultats.

Il serait intéressant de créer un caractère formalisant non plus la présence ou non de métabolites secondaires, mais leur diversité dans les différents terminaux. Être capable de produire plusieurs toxines différentes est probablement avantageux en soi, puisque cela demanderait aux potentiels prédateurs de s'adapter à plusieurs toxines pour pouvoir attaquer ou consommer la plante. Même si une résistance à une des toxines apparaît, les autres continuent encore de protéger la plante tant que les toxines ont des cibles différentes chez le prédateur. La formalisation et le codage de ce caractère demanderait une réflexion autour des questions suivantes : plusieurs alcaloïdes de types aconitines constituent-ils « de la diversité » lorsqu'ils ont le même canal ionique pour cible ? Est-ce que deux saponines différentes ont le même poids que deux aporphines ?

Enfin, l'hypothèse d'une corrélation avec le port serait facile à tester. En effet, peut-être que les plantes herbacées bénéficient plus de la synthèse de toxines que les plantes ligneuses, plus difficiles à brouter ? Les données de ce caractère sont facilement trouvables dans n'importe quelle flore. Plusieurs tests de corrélations tenant compte de la phylogénie et pour des caractères discrets pourraient être employés, allant de tests assez simples comme celui de Pagel (Pagel 1999) à des tests plus sophistiqués comme le test de corrélation par « *reversible jump Monte Carlo Markov Chains* » (Pagel and Meade 2006). Le caractère épineux des plantes (rencontré chez les Berberidaceae) serait également intéressant à confronter avec la diversité des toxines.

Quant à la question de l'absence, à défaut de pouvoir améliorer le jeu de données, il serait possible de comparer pour certaines ou toutes ces analyses la stratégie de codage employée ici à un codage beaucoup plus conservateur privilégiant les données manquantes.

PERSPECTIVES GENERALES

Le problème de la mise en évidence de l'absence pourrait être envisagé avec des approches « *-omics* » en allant chercher non plus les composés mais les gènes codant les enzymes des voies de biosynthèses ou les ARN messagers de ces gènes dans des jeux de données génomiques ou transcriptomiques. Ces méthodes ont été récemment synthétisées par (Kroymann 2011). Une vingtaine de transcriptomes de Ranunculales sont publiés (Lane *et al.* 2018) ou en cours de production dans le cadre d'études *evo-devo* d'évolution florale. Ils pourraient servir de données de départ à une étude pilote explorant ces approches.

Par ailleurs et comme déjà discuté, au moins certains des caractères étudiés présentent possiblement un avantage évolutif important. Il serait intéressant de creuser cette piste en employant des méthodes qui visent à approcher et étudier l'adaptation de façon plus précise et théoriquement plus solides que le travail présenté ici, qui n'est que le point de départ des réponses à ces questions. Des méthodes cherchant des corrélations entre l'apparition d'états de caractères et des variations de taux de diversification seraient ici très intéressantes, en particulier BiSSE (Maddison *et al.* 2007) et BAMM (Rabosky 2013). Malheureusement, la plupart de ces méthodes nécessitent des jeux de données très complets, aussi bien en termes de quantité de données manquantes qu'en termes de pourcentage des espèces échantillonnées (Rabosky and Goldberg 2015; Maddison and FitzJohn 2015). Il paraît donc difficile de les employer sur ce jeu de données tant que la question de l'absence n'est pas plus avancée. Par ailleurs il n'existe pas de cadre phylogénétique daté des Ranunculales qui permettent une bonne estimation des taux de diversification.

Enfin, toutes les études sur l'herbivorie, la prédation, la pollinisation, en général sur l'écologie en milieu naturel de ces plantes enrichissent considérablement la discussion sur l'évolution des métabolites secondaires et leur rôle dans l'évolution des plantes. Des expérimentations contrôlées pourraient aussi apporter de précieuses données (par exemple, en cultivant des espèces alpines sur des sols enrichis en azote).

CONCLUSION

Cette étude a demandé la mise en place d'une stratégie originale (le *literature mining*) et la maîtrise d'outils de plusieurs champs disciplinaires pour naviguer dans l'océan de données disponibles sur la phytochimie des plantes. Elle a également de réfléchir à des questions fondamentales pour les analyses basées sur les phylogénies sous un angle nouveau, comme celle de l'absence et de l'homologie.

Il apparaît que les différentes catégories de toxines étudiées ici présentent des patrons de distribution variés. Les saponines auraient évolué selon un modèle d'héritage pur et donc apparaître et disparaître de façon répétée et due uniquement aux temps longs. Le couple ranunculine-protoanémone ne se trouve que dans les Core Ranunculaceae et serait une synapomorphie de ce clade s'il s'avérait que l'absence est artificielle dans ce clade. Les ABI Aporphines et Protoberbérines seraient apparus puis disparus plusieurs fois tandis que les ABI Morphinanés sont une autapomorphie du genre *Papaver*. Enfin, les DT Aconitines sont sans équivoque une synapomorphie de la tribu des Delphinieae, dans les Ranunculaceae. Les différents types de toxines sont donc porteurs d'un signal

phylogénétique variable et ne représentent donc pas tous de bons caractères taxonomiques.

La question du codage de l'absence est cruciale et il est fort probable que le jeu de données assemblé ici soit incomplet, au sens où des données solides sur l'absence font défaut pour beaucoup de taxons. Or, si l'absence est artificiellement élevée dans le jeu de données, le degré d'homoplasie le sera aussi en conséquence, alors que la littérature va plutôt dans le sens d'une homologie des voies de biosynthèse. Quelques pistes sont envisagées pour minimiser ce problème mais il restera sans doute présent dans un futur proche. Des approches génétiques permettraient peut-être de le résoudre, mais à grand frais.

L'utilité écologique de ces toxines est également variable d'une catégorie à une autre. Il est tout à fait possible que certains alcaloïdes et que les ranunculines-protoanémonines aient conféré et confèrent encore aux plantes qui les produisent un avantage évolutif. Les DT Aconitines posent des questions d'écologie évolutives passionnantes, d'autant plus qu'aucune hypothèse adaptative pour expliquer leur puissance ne se dégage des autres.

La phytochimie et la pharmacognosie sont des sources immenses de savoir sur les plantes. Les approches phylogénétiques permettront peut-être d'intégrer ce savoir aux connaissances sur l'histoire naturelle des taxons.

DISCUSSION



FLEURS ET TOXINES, MEMES QUESTIONS ?

REMARQUES METHODOLOGIQUES

Il ressort des deux études présentées ici que l'emploi de méthodes comme les inférences bayésiennes, qui évaluent intrinsèquement le degré d'incertitude sur les résultats permet de grandement nuancer les résultats de méthodes plus simples et plus directes, comme la méthode de parcimonie. Cela permet de nuancer dans les deux sens : quand la parcimonie donne des résultats ambigus, les inférences bayésiennes peuvent faire pencher la balance pour un état de caractère ou un autre et donc pointer vers quels arguments permettraient de discuter de cette incertitude. Il y a des exemples de cette situation dans le chapitre I. À l'inverse, des situations où les résultats en parcimonie ne sont pas ambigus mais où les inférences bayésiennes produisent de grands intervalles de confiances se produisent également, et là aussi l'évaluation de l'incertitude est utile. Au chapitre II, l'exemple de la ranunculine-protoanémone montre que, là où la méthode de parcimonie pousserait à conclure sans ambiguïté à trois origines indépendantes de ce couple de substances chez les Core Ranunculaceae, les inférences bayésiennes montrent que le pattern n'est pas si clair, et qu'il se pourrait même que ces composés secondaires aient ancestralement existé à ce nœud. Ici il s'agit du fait que les inférences bayésiennes, grâce aux chaînes de Markov, ont un calcul du degré d'incertitude fondamentalement intégré aux analyses, dans le calcul-même des probabilités postérieures. C'est-à-dire que l'évaluation de l'incertitude fait intégralement partie de l'analyse et ne nécessite pas de méthodes de ré-échantillonnage, par exemple. Les méthodes de ré-échantillonnage

(comme le *bootstrap* et le *jackknife*) peuvent se révéler utile mais leur applicabilité statistique dépend en théorie de critères qui ne sont jamais évalués en pratique (Felsenstein 1985). Par ailleurs, la méthode de parcimonie s'appuie sur une philosophie qui rend l'utilisation de ces méthodes combinées avec elle un peu étrange épistémologiquement, puisqu'elle se donne pour objectif révéler la ou les situations optimales. Appliquer une philosophie fréquentiste à cette méthode est un saut épistémologique dont il est important d'avoir conscience.

Un autre avantage des inférences bayésiennes est l'intégration de multiples sources d'incertitude dans les analyses elles-mêmes (ce qui affine évidemment l'évaluation de l'incertitude sur les résultats). Si un échantillon d'arbres représentatifs des résultats d'une analyse de reconstruction est fourni, qui donc résume l'incertitude sur la topologie et les longueurs des branches, l'analyse va intégrer cette incertitude aux calculs des probabilités postérieures. En effet, les chaînes de Markov vont fréquenter les topologies proportionnellement à leur probabilité postérieures à elles (Pagel *et al.* 2004). La méthode, plus sophistiquée, de rjMCMC, intègre également l'incertitude sur quel modèle a le meilleur ajustement en parcourant l'espace des modèles lors de l'analyse. Sachant que, pour un caractère à quatre états, il existe 27 644 437 modèles possibles, il est inenvisageable de sélectionner le meilleur modèle en les évaluant tous et que, bien souvent, le modèle qui s'ajusterait le mieux n'est pas un de ceux que l'on aurait pensé à tester (Pagel *et al.* 2004). De plus, les différences d'ajustement entre des modèles similaires se jouent dans un mouchoir de poche. Le rjMCMC répond bien à ces problèmes et nous paraît donc être une méthode de reconstructions des états ancestraux puissante.

Il nous apparaît cependant que la reconstruction avec la méthode de parcimonie est une étape cruciale de ce type d'études. D'abord parce que le principe philosophie sous-jacent est transparent et est celui qui gouverne la science en général : le rasoir d'Ockham. C'est-à-dire que le scénario qu'elle proposera sera *a priori* toujours le plus simple. Malgré qu'il puisse y avoir des arguments contre le scénario le plus simple dans des cas précis (comme par exemple, que cela supposerait l'apparition convergente de voies de biosynthèses très complexes), c'est une question de souscription au principe du rasoir d'Ockham que de commencer par le regarder et le commenter. Ensuite, l'utilisation de méthodes plus compliquées et moins parcimonieuses est justifiée dès lors qu'il existe des raisons de penser que le scénario d'évolution le plus parcimonieux n'est pas réaliste, et c'est le cas, par exemple, lorsque les variations de longueurs des branches sont grandes, lorsque les traits considérés reposent sur de la machinerie génétique lourde, ou qu'il existe des doutes sur les hypothèses d'homologie de départ. Elle présente également des avantages pratiques, comme d'être très légère en termes de puissance de calcul et est très facile à visualiser.

Enfin, ces deux méthodes paraissent ici empiriquement très complémentaires puisque ce n'est pas toujours la même qui nuancera l'autre. L'objectif ici a été de discuter les résultats de ces analyses dans le cadre des connaissances actuelles dans d'autres disciplines, en *evo-devo*, en phytochimie, en écologie, et l'emploi de deux méthodes aussi complémentaires nous a semblé être une bonne aide pour critiquer, discuter et nuancer nos résultats.

Ce travail s'est intéressé à des caractères pour lesquels il est connu que la génétique sous-jacente est complexe et pour lesquels le lien phénotype-génotype ne dépend pas que d'un seul gène. À titre d'exemple, la voie de biosynthèse des alcaloïdes benzylisoquinoléiques en Figure 5 du chapitre II est édifiante, puisqu'elle montre qu'au moins neuf enzymes sont nécessaires pour produire de la morphine, et donc qu'environ autant de gènes sont impliqués. L'homologie, au sens où sont homologues des structures produites par les mêmes gènes, qui eux ont été hérités de l'ancêtre commun, est donc une question bien plus complexe que simplement le partage d'un phénotype semblable. La méthode de parcimonie ne permet que d'indiquer si les hypothèses d'homologies faites lors du codage des états sont raisonnables sachant le jeu de données, et il faut apporter toutes les connaissances possibles concernant les caractères étudiés pour pouvoir discuter de la question de l'homologie.

Dans les deux chapitres, des résultats de parcimonie ont pointé vers des apparitions multiples (et donc de l'homoplasie) de structures hautement similaires et d'une complexité qui rend difficile à accepter l'idée de simple convergence. C'était l'hypothèse morphologique traditionnelle pour les pétales de Ranunculaceae, et c'est ce qu'indique la parcimonie pour plusieurs des toxines étudiées ici. Dans ces situations la modération apportée par le rjMCMC est bienvenue. Une meilleure mise en évidence de la perte ou de l'absence aiderait sans doute à faire avancer ce problème, mais il est possible qu'il soit en partie intrinsèque dans ce groupe, notamment à cause du supposé « *Incomplete lineage sorting* » suggéré par Lane *et al.* (2018). La paralogie créée par des duplications de gènes, voir du génome, dans les gènes responsable des phénotypes étudiés ici trouble la question de savoir si deux phénotypes semblables sont homologues ou pas. Une meilleure compréhension des bases génétiques de phénotypes aussi complexes est donc cruciale, et chaque nouvelle étude d'*evo-devo* ou de génétique comparée (pour les toxines) apporte des données précieuses. Pour couronner le tout, des changements de niveaux de polyploïdie qui peuvent se produire (Klatt *et al.* 2018) ajoutent certainement une couche de complexité difficile à étudier et à gérer.

Malgré que les deux études soient semblables dans leurs méthodes et dans leurs questions, chacune a néanmoins des problèmes particuliers. Aussi des pistes de réflexion pour leurs améliorations distinctes sont succinctement discutées ici.

ÉVOLUTION FLORALE

Certains caractères décisifs pour l'efficacité de la pollinisation, comme la symétrie, la pétaloïdie, la synorganisation, sont fortement contraints par le développement floral. La phyllotaxie spirale empêcherait notamment la fusion des organes (Endress 1987). L'intégration de données de développement, comme la phyllotaxie à l'initiation des organes, leur initiation simultanée ou successive ou la chronopause des pétales, permettrait de mieux comprendre le champ morphologique des possibles pour ce taxon. Par exemple, si la fusion des organes est très difficile dans les Ranunculaceae à cause de leur développement, chercher des raisons évolutives à sa quasi-absence n'est pas pertinent. Des approches de *morphospace* pourraient également donner un cadre à ces questions (Chartier *et al.* 2014). L'étude de la tératologie peut également fournir des informations et donc des arguments intéressants pour discuter de l'évolution des caractères. La thèse de Felipe Espinosa, soutenue le 29-05-2019, porte sur ce sujet (Espinosa 2019).

ÉVOLUTION METABOLIQUE

Vu la présence d'un signal phylogénétique dans les caractères étudiés, il paraît possible de traiter les composés secondaires de la même façon que les caractères phénotypiques traditionnels. D'autant plus qu'ils dépendent également de réseaux de gènes complexes. Les connaissances théoriques accumulées par l'*evo-devo* du développement floral seraient peut-être transférables à l'étude de l'évolution des toxines. La disponibilité de transcriptomes produits pour l'*evo-devo* florale permettrait peut-être même de creuser cette piste sans engager de frais de séquençage.

CREUSER L'ADAPTATION

La problématique de cette thèse était de révéler le *pattern* d'évolution de caractères pour lesquels des hypothèses adaptatives semblent évidentes ou ont déjà été proposées. C'est-à-dire de chercher dans les patrons d'évolution si certains se prêtent à des hypothèses sur les processus, ici les processus adaptatifs. Il en ressort que, dans certains cas, l'évolution reconstruite rend inutile ou hasardeuses ces hypothèses. L'évolution simplement brownienne des saponines en est un exemple. Dans d'autres cas, le *pattern* reconstruit déplace dans la phylogénie ces hypothèses adaptatives. Par exemple la trimérie qui pourrait être ancestrale au eudicotylédones et aux monocotylédones ensemble. Il est aussi arrivé que les résultats inversent l'état de caractère sur lequel des hypothèses adaptatives se posent. C'est le cas de la sépaloïdie par exemple. Dans un cadre

de pensée où elle était plésiomorphe chez les Ranunculales, c'est la perte de cette sépaloidie qui posait question. Or, dans nos reconstructions, elle est en fait dérivée dans deux familles (les Papaveraceae et les Menispermaceae), et c'est donc sur cet état et à ces nœuds que la question de l'adaptation devient pertinente.

L'hypothèse d'un potentiel avantage évolutif conféré par des états de caractères apparaissant à des nœuds dont descendent peu d'espèces est moins défendable. C'est le cas, par exemple, de la perte du périanthe des Eupteleaceae, qui n'ont que deux espèces et une aire de répartition restreinte, ou de la monoécie des Lardizabalaceae, qui n'en contiennent qu'une quarantaine.

Enfin, parmi tous les traits étudiés, ceux qui paraissent être les meilleurs candidats comme adaptations potentielles sont ceux qui apparaissent à des nœuds qui contiennent beaucoup d'espèces et pour lesquels il est possible d'argumenter en quoi ils seraient avantageux. Les cinq caractères qui remplissent le mieux ces critères sont :

- La zygomorphie, qui apparaît chez les Fumarioideae (environ 600 espèces) et chez les Delphinieae (environ 700 espèces). Ce trait de nombreuses fois été proposé comme une innovation-clef (Reyes *et al.* 2016).
- Les pétales modifiés en organes réservoirs de nectar, qui apparaissent également chez les Fumarioideae et au nœud des Ranunculaceae historiques (sans *Hydrastis* et *Glaucidium*). Ici, ces organes semblent s'être spécialisés dans une fonction de récompense des pollinisateurs, ce qui pourrait spécialiser le pollinisateur en retour, ou, au moins, le « fidéliser ».
- Les éperons, qui apparaissent chez les Fumarioideae, et deux fois dans les Ranunculaceae, chez *Aquilegia* et les Delphinieae. Ils ont d'ailleurs déjà été proposés comme « innovations-clef » chez *Aquilegia* (Hodges 1997).
- Le couple ranunculine-protoanémone, s'il apparaît au nœud des Core-Ranunculaceae, comme les inférences bayésiennes le suggèrent (et qu'il y a donc des problèmes d'absence artificielle dans nos données), permettrait une défense contre les prédateurs chez un clade de 2500 espèces. Il a notamment été montré que ces composés secondaires protègent les *Ranunculus* contre les insectes qui pondent dans leurs fleurs (Sedivy *et al.* 2012).
- Les alcaloïdes diterpéniques de type Aconitines, qui apparaissent chez les Delphinieae, qui représentent à elles seules un quart de la diversité spécifique des Ranunculaceae. La puissance de leurs toxines est intrigante et l'avantage apporté par des substances aussi toxiques peu intuitif, mais, comme vu dans le Chapitre II, il existe des hypothèses expliquant en quoi une telle toxicité serait utile.

AUTRES HYPOTHESES DE TRAITS ADAPTATIFS

Ce travail est centré sur deux catégories de caractères riches et complexes, qui sont souvent discriminants pour la taxonomie, et pour lesquels il existe des connaissances depuis longtemps, notamment concernant leurs bases génétiques. La fleur et les toxines sont, de plus, impliqués dans les relations qu'entretiennent les Ranunculales avec les autres organismes de leurs écosystèmes, par la pollinisation pour la fleur et la défense contre l'herbivorie pour les toxines. Il s'agit donc de traits pour lesquels, s'il y a de l'adaptation, la sélection naturelle se fait par la pression exercée par des facteurs biotiques, ce peut amener à des situations de Reine Rouge (Van Valen, 1977). Le côté « course aux armements » de l'évolution des toxines en est peut-être un exemple (Cronquist, 1981).

Les plantes sont tout autant soumises aux conditions abiotiques de leur milieu de vie et il est donc possible que leur évolution soit tout autant conditionnée par celui-ci. L'hypothèse que les Ranunculaceae se seraient adaptées aux écosystèmes de prairies grâce à l'évolution du port herbacé a été discutée par Wang (2016), il semble que l'évolution de ce trait soit corrélée à la supposée radiation des Ranunculaceae il y a environ 80 millions d'années.

Une autre hypothèse qui mériterait d'être explorée est celle de la couleur des fleurs, car il a été montré que les pigments jouent un rôle important dans la protection contre les ultra-violets (Stahl and Sies 2003), or beaucoup de Ranunculaceae et de Papaveraceae vivent dans des climats alpins ou arctiques où l'ensoleillement est une source possible de contraintes pour les plantes. Le remarquable violet foncé des aconits alpines ternit d'ailleurs quand elles sont plantées en plaine (observations personnelles entre le jardin alpin du Jardin des plantes de Paris et du Jardin alpin du Lautaret). Ce caractère ayant également un rôle dans la pollinisation, son étude se placerait à l'interface entre l'adaptation aux facteurs biotiques et abiotiques et poserait ainsi de nouvelles questions passionnantes.

Ces dernières remarques illustrent bien la facilité avec laquelle il est possible de produire des hypothèses adaptatives. Or, et comme déjà mentionné, il convient de se méfier de la pensée adaptationniste (Gould and Lewontin 1979), puisqu'elle est difficilement réfutable (Popper *et al.* 1988). En revanche, se restreindre de se poser ces questions ferme tout un champ de l'histoire naturelle, si l'on souscrit à une vision darwinienne de l'évolution dans laquelle l'adaptation par les moyens de la sélection naturelle est, au moins, un des moteurs de l'évolution et donc de la production de diversité biologique. Par ailleurs, l'historicité de cette science fait qu'elle échappe fatalement aux critères de scientificité des sciences « achroniques » comme la physique ou la chimie (Popper 1976). Il est néanmoins possible de produire de la connaissance sur l'histoire

naturelle en évaluant nos hypothèses avec des faisceaux de preuves et en les comparant entre elles. C'est tout l'enjeu des études sur l'adaptation, et c'est pour cela que l'histoire naturelle est parfois qualifiée « d'enquête » (David and Taquet 2017). Deux grandes sortes de méthodologies se sont données pour mission d'étudier cette question : les études écologiques portant sur la valeur sélective (« *fitness* ») et les méthodes phylogénétiques comparatives (PCM).

ÉTUDES DE *FITNESS*

Les études de *fitness* appartiennent plutôt au champ disciplinaire de l'écologie et sortent donc du cadre disciplinaire de ce travail, aussi, nous nous contenterons de dire que de telles études apporteraient des informations précieuses. Il serait en effet crucial de savoir si les plantes qui portent un des cinq caractères supposément adaptatifs mentionnés plus haut ont réellement, ou pas, une meilleure valeur sélective.

L'efficacité de la pollinisation chez des fleurs zygomorphes, à éperons ou à pétales modifiés pourrait être évaluée grâce aux nombreuses formes tératologiques produites par l'horticulture (Espinosa 2019). La nigelle, qui présente naturellement des individus avec et sans pétales, serait également un bon candidat.

Chez les plantes au pollen et nectar toxique et/ou dont la toxicité est très élevée, il a été proposé à la fois des hypothèses d'adaptation et de mésadaptation. Seules des études sur leur *fitness* réelle permettraient de trancher. Nous noterons que cette situation illustre parfaitement que la pensée adaptationniste permet de justifier des hypothèses inconciliables.

METHODES PHYLOGENETIQUES COMPARATIVES

CORRELATIONS ENTRE TRAITS

Certains clades de Ranunculales sont porteurs de plusieurs traits pour lesquels une hypothèse adaptative paraît raisonnable. C'est le cas des Fumarioideae et des Delphinieae. Cela souligne le côté artificiel et simpliste de la démarche consistant à isoler un caractère et à le discuter indépendamment des autres.

Il existe des méthodes de corrélations entre traits qui pourraient d'abord permettre de savoir si des caractères évoluent effectivement ensemble. Le rjMCMC peut être employé à cette fin (Pagel and Meade 2006). Cette méthode serait intéressante à employer sur la zygomorphie et les éperons, la pétaloïdie du périanthé externe et la présence d'organes réservoirs de nectar. Dans nos résultats sur les toxines, il semble que certaines voies de biosynthèses semblent s'exclure, ces méthodes permettraient également d'évaluer ceci.

Il existe aussi des approches permettant d'étudier l'évolution de multiples caractères ensemble, ce qui serait sans doute pertinent ici (Meara *et al.* 2016).

DIVERSIFICATION

L'apparition d'un caractère porteur d'un avantage adaptatif, en donnant une meilleure *fitness* aux plantes qui le possèdent, favoriserait leur diversification. Or, il existe maintenant des PCM permettant de reconstruire les *patterns* de diversification à partir des phylogénies. L'utilisation de MEDUSA (Alfaro *et al.* 2009), par exemple, permettrait de détecter des changements brutaux dans les taux de diversification chez les Ranunculales. S'il y en a eu au cours de l'évolution de cet ordre et qu'ils se sont produits à des nœuds où sont apparus les caractères potentiellement adaptatifs, ce serait un argument intéressant en faveur de l'adaptation.

Certaines méthodes permettent de tester la corrélation entre les taux de diversification et un caractère phénotypique. C'est le cas de BiSSE (Maddison *et al.* 2007) et de BAMM (Rabosky 2013) et du plus récent package *Rpanda* (Morlon *et al.* 2016). Une des raisons pour laquelle ces méthodes ne sont peut-être pas employables ici est qu'elles requièrent un échantillonnage très complet de la diversité spécifique. Elles ont en effet tendance à être développées sur des jeux de données exhaustifs et il est difficile d'évaluer leur applicabilité à des échelles taxonomiques aussi grandes qu'un ordre. Ces méthodes ont d'ailleurs été critiquées pour ces raisons (Rabosky and Goldberg 2015).

Une autre limite est que la plupart des méthodes qui seraient intéressantes utilisent des chronogrammes, c'est-à-dire requièrent que la phylogénie soient inscrite dans un temps absolu. Or, il n'y a pas de phylogénie datée de l'ordre.

Il a été montré que l'identification taxonomique correcte d'un fossile servant à calibrer une analyse de datation, et si possible son placement par une analyse phylogénétique, ont une influence considérable sur les résultats d'études de datation, parfois même plus grande que le choix du fossile le plus ancien (Sauquet *et al.* 2012). L'étude de Magallon *et al.* (2015) a retenu les sept fossiles de la section précédente comme étant suffisamment bien identifiés pour calibrer une analyse de datation moléculaire. Les fossiles plus récents mentionnés dans l'introduction seraient également de bons candidats comme points de calibration pour les Ranunculales dans leur ensemble.

L'étude de Wang utilise *Leefructus minus*, parmi les fossiles mentionnés ci-dessus, ainsi que deux autres fossiles dont l'identification est moins claire, et trouve une origine des Ranunculaceae entre -115 et -105 millions d'années. Celle de Zhai *et al.* (2019), calibre uniquement la racine des angiospermes et les eudicotylédones, donc n'a aucune contraintes dans les Ranunculaceae. La disponibilité de plus de fossiles rend ce choix discutable. Leur justification a d'ailleurs de quoi laisser perplexe : ils font littéralement

appel au bon sens⁷ pour justifier que leurs âges trouvés avec moins de points de calibration sont plus réalistes.

De plus, l'utilisation de chronogrammes repose sur l'hypothèse que les taux d'évolution morphologiques sont corrélés avec le temps absolu, ce qui n'est pas toujours réaliste. Il est connu que certains taxons subissent des mutations plus fréquemment que d'autres, et donc que les taux d'évolution moléculaires varient dans les arbres. L'utilisation de phylogrammes au cours de cette thèse a d'abord été motivée par l'idée que l'évolution morphologique serait plutôt corrélée à l'évolution moléculaire qu'au temps absolu. L'emploi de PCM permettant d'évaluer l'hétérogénéité des taux d'évolution morphologique dans l'arbre (Beaulieu *et al.* 2013) serait pertinent ici, en ce qu'il permettrait d'évaluer le caractère raisonnable de l'emploi de chronogrammes avant de commencer des analyses sur la diversification.

Pour prolonger ce travail, il serait donc intéressant d'employer des PCM pour, dans l'ordre qui nous semble le plus logique : chercher de l'hétérogénéité des taux d'évolution phénotypiques, dater la phylogénie, reconstruire les patrons de diversification et enfin de chercher s'il existe des corrélations entre la diversification et l'évolution phénotypique.

Enfin, il va presque sans dire que toute nouvelle donnée, toute nouvelle étude de la morphologie, toute nouvelle séquence, toute nouvelle substance, qui permettrait de compléter les jeux de données, est bienvenue dans les développements de ce travail.

⁷ "Third, our results are congruent with common sense."

CONCLUSION



Nous avons reconstruit les *patterns* d'évolution de 22 traits phénotypiques et proposé des hypothèses adaptatives pour ceux qui présentent un *pattern* le permettant. L'étude d'évolution florale propose un nouveau scénario d'évolution du périanthe de la fleur des Ranunculales à partir d'un périanthe trimère et complètement pétaloïde, ainsi que le caractère synapomorphique des pétales nectarifères des Ranunculaceae. L'étude sur l'évolution des toxines, bien qu'elle soit plus exploratoire et comporte plus de problèmes à résoudre, montre néanmoins l'intérêt d'étudier l'évolution de ces caractères.

De très nombreuses méthodes permettraient, à partir de ces résultats, d'étudier les processus en jeu dans l'apparition de ces caractères et ainsi d'aborder de plus près la question de l'adaptation. Pour rejoindre la citation de Candolle du début de l'introduction, c'est l'étude des processus qui fait de la systématique une science « capable de déterminer l'inconnu par le connu ».

Nos reconstructions de l'évolution des caractères permettent d'enrichir l'histoire naturelle des Ranunculales. Il manquerait, pour inscrire cette histoire dans celle de la nature, une meilleure connaissance du temps et de l'espace dans lesquelles les Ranunculales ont évolué. Ainsi, des analyses de datation et biogéographie à l'échelle de tout l'ordre permettraient de raconter l'histoire globale de ce taxon. Comme le résume le Manifeste du Muséum national d'histoire naturelle, *Quel futur sans nature ?* (David, 2017) :

« À partir du XVIIe siècle, cependant, le terme « histoire » acquière sa signification moderne : sont historiques les phénomènes qui ne peuvent se comprendre que comme le fruit d'une évolution temporelle unique. Selon ce sens moderne, l'histoire naturelle

a pour objet tous les phénomènes terrestres, cosmiques, biologiques, et humains qui exigent d'être compris dans leur temporalité et leur historicité. »

RÉFÉRENCES

- Abbott HCDS. 1886.** *Certain Chemical Constituents of Plants Considered in Relation to Their Morphology and Evolution.*
- Adler LS. 2000.** The ecological significance of toxic nectar. *Oikos* **91**: 409–420.
- Alfaro ME, Santini F, Brock C, et al. 2009.** Nine exceptional radiations plus high turnover explain species diversity in jawed vertebrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **106**: 13410–4.
- Altenhoff AM, Dessimoz C. 2012.** Inferring Orthology and Paralogy In: Humana Press, Totowa, NJ, 259–279.
- Ameri A. 1998.** The effects of Aconitum alkaloids on the central nervous system. *Progress in neurobiology* **56**: 211–35.
- Angiosperm Phylogeny Group. 1998.** An Ordinal Classification for the Families of Flowering Plants. *Annals of the Missouri Botanical Garden* **85**: 531.
- Angiosperm Phylogeny Group. 2003.** An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG II. *Botanical Journal of the Linnean Society* **141**: 399–436.
- Angiosperm Phylogeny Group. 2016.** An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Botanical Journal of the Linnean Society* **181**: 1–20.
- Baillon H (1827-1895). A du texte. 1867.** Histoire des plantes. Tome 1 / par H. Baillon,...
- Balthazar M von, Pedersen KR, Friis EM. 2005.** *Teixeiria lusitanica*, a new fossil flower from the Early Cretaceous of Portugal with affinities to Ranunculales. *Plant Systematics and Evolution* **255**: 55–75.
- Barlow SE, Wright GA, Ma C, et al. 2017.** Distasteful Nectar Deters Floral Robbery. *Current Biology* **27**: 2552-2558.e3.
- Beaulieu JM, O'Meara BC, Donoghue MJ. 2013.** Identifying Hidden Rate Changes in the Evolution of a Binary Morphological Character: The Evolution of Plant Habit in Campanulid Angiosperms. *Systematic Biology* **62**: 725–737.
- Becker A, Gleissberg S, Smyth DR. 2005.** Floral and Vegetative Morphogenesis in California Poppy (*Eschscholzia californica* Cham.) . *International Journal of Plant Sciences* **166**: 537–555.
- Benn MH, Yelland LJ. 1968.** Ranunculid. *Canadian Journal of Chemistry* **46**: 729–732.
- Bonnier G, Douin R. 1990.** *La Grande flore en couleurs.* Belin.
- Borgia V, Carlin MG, Crezzini J. 2017.** Poison, plants and Palaeolithic hunters. An analytical method to investigate the presence of plant poison on archaeological artefacts. *Quaternary International* **427**: 94–103.
- Bowman JL, Smyth DR, Meyerowitz EM. 1989.** Genes directing flower development in Arabidopsis. *The Plant cell* **1**: 37–52.
- Breud S, Li Q, Lockwood BL, Kobayashi K, Lin E, Guo S. 2007.** A choice behavior for morphine reveals experience-dependent drug preference and underlying neural substrates in developing larval zebrafish. *Neuroscience* **146**: 1109–1116.
- Bruneton J. 2009.** *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales.* Éd. Tec & doc.
- Burrowes WR, Assanah P, Stefano GB. 1983.** Behavioral effects of opiates on the land

snail *Helix aspersa*. *Life Sciences* **33**: 381–384.

Candolle AP de (1778-1841). A du texte. 1804. Essai sur les propriétés médicales des plantes, comparées avec leurs formes extérieures et leur classification naturelle, ; par A.-P. Decandolle,...

Chaieb I. 2010. *Saponins as Insecticides: a Review*.

Chartier M, Jabbour F, Gerber S, et al. 2014. The floral morphospace – a modern comparative approach to study angiosperm evolution. *New Phytologist* **204**: 841–853.

Cossard G, Sannier J, Sauquet H, et al. 2016. Subfamilial and tribal relationships of Ranunculaceae: evidence from eight molecular markers. *Plant Systematics and Evolution* **302**: 419–431.

Crepet WL, Niklas KJ. 2009. Darwin’s second “abominable mystery”: Why are there so many angiosperm species? *American Journal of Botany* **96**: 366–381.

Cronquist A. 1977. On the Taxonomic Significance of Secondary Metabolites in Angiosperms In: *Flowering Plants*. Vienna: Springer Vienna, 179–189.

Cronquist A. 1981a. *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*. Columbia University Press.

Cronquist A. 1981b. *An integrated system of classification of flowering plants*. New York.

Cruden RW. 2000. Pollen grains: Why so many? *Plant Systematics and Evolution* **222**: 143–165.

DAHLGREN RMT. 1980. A revised system of classification of the angiosperms. *Botanical Journal of the Linnean Society* **80**: 91–124.

Damerval C, Becker A. 2017a. Genetics of flower development in Ranunculales – a new, basal eudicot model order for studying flower evolution. *New Phytologist* **216**: 361–366.

Damerval C, Becker A. 2017b. Genetics of flower development in Ranunculales – a new, basal eudicot model order for studying flower evolution. *New Phytologist* **216**: 361–366.

Damerval C, Becker A. 2017c. Genetics of flower development in Ranunculales - a new, basal eudicot model order for studying flower evolution. *New Phytologist* **216**: 361–366.

Damerval C, Nadot S. 2007. Evolution of perianth and stamen characteristics with respect to floral symmetry in Ranunculales. *Annals of Botany* **100**: 631–640.

Darwin C. 1859. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*.

Dastmalchi M, Park MR, Morris JS, Facchini P. 2018. Family portraits: the enzymes behind benzyloquinoline alkaloid diversity. *Phytochemistry Reviews* **17**: 249–277.

David B, Taquet P. 2017. *Manifeste du Muséum - Quel futur sans nature ?* Paris.

Deroin T, Damerval C, Guilloux M Le, Jabbour F. 2015. Floral vascular patterns of the double-flowered and wild- type morphs of. *Modern Phytomorphology* **7**: 13–20.

Dewick PM. 2009. *Medicinal Natural Products*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Dioscoride. 77AD. *De materia medica*.

Djombou Feunang Y, Eisner R, Knox C, et al. 2016. ClassyFire: automated chemical classification with a comprehensive, computable taxonomy. *Journal of Cheminformatics* **8**: 61.

Ehlers BK, Olesen JM. 1997. The fruit-wasp route to toxic nectar in *Epipactis* orchids? *Flora* **192**: 223–229.

- Endress PK. 1987.** Floral phyllotaxis and floral evolution. *Botanische Jahrbücher für Systematik, Pflanzengeschichte und Pflanzengeographie* **108**: 417–438.
- Endress PK. 1995.** Floral structure and evolution in Ranunculanae In: *Systematics and Evolution of the Ranunculiflorae*. Vienna: Springer Vienna, 47–61.
- Endress PK. 2011.** Evolutionary diversification of the flowers in angiosperms. *American journal of botany* **98**: 370–96.
- Endress PK, Doyle J a. 2007.** Floral phyllotaxis in basal angiosperms: development and evolution. *Current opinion in plant biology* **10**: 52–7.
- Endress Peter K., Doyle JA. 2009.** Reconstructing the ancestral angiosperm flower and its initial specializations. *American Journal of Botany* **96**: 22–66.
- Endress Peter K, Doyle J a. 2009.** Reconstructing the ancestral angiosperm flower and its initial specializations. *American journal of botany* **96**: 22–66.
- Endress PK, Matthews ML. 2006.** Elaborate petals and staminodes in eudicots: Diversity, function, and evolution. *Organisms Diversity and Evolution* **6**: 257–293.
- Engler A. 1881.** *Botanische Jahrbücher für Systematik, Pflanzengeschichte und Pflanzengeographie*. Stuttgart [etc.]: Schweizerbart [etc.].
- Engler A. 1903.** *Syllabus der Pflanzenfamilien: eine Übersicht über das gesamte Pflanzensystem mit Berücksichtigung der Medicinal- und Nutzpflanzen nebst einer Übersicht über die Florenreiche und Florengebiete der Erde zum Gebrauch bei Vorlesungen und Studien über specielle und medicinisch-pharmaceutische Botanik* /. Berlin: Borntraeger,.
- Erbar C, Kusma S, Leins P. 1999.** Development and interpretation of nectary organs Ranunculaceae. *Flora* **194**: 317–332.
- Ernst M, Saslis-Lagoudakis CH, Grace OM, et al. 2016.** Evolutionary prediction of medicinal properties in the genus Euphorbia L. *Scientific Reports* **6**: 30531.
- Espinosa F. 2019.** Etude sur l'origine et l'évolution des variations florales chez Delphinium L. (Ranunculaceae) à travers la morphologie, l'anatomie et la tératologie.
- Felsenstein J. 1985.** Confidence Limits on Phylogenies: An Approach Using the Bootstrap. *Evolution* **39**: 783–791.
- Fernández A, Sáiz F. 2006.** Aceptación final 9 febrero. A Fernández and F Sáiz *Mastozoología Neotropical* **14**: 19–27.
- Fodor GB. 1980.** Alkaloids derived from phenylalanine and tyrosine. *Encyclopedia of plant physiology. New series*.
- Frischknecht PM, Schuhmacher K, Müller-Schärer H, Baumann TW. 2001.** Phenotypic Plasticity of *Senecio vulgaris* from Contrasting Habitat Types: Growth and Pyrrolizidine Alkaloid Formation. *Journal of Chemical Ecology* **27**: 343–358.
- Fritz SA, Purvis A. 2010.** Selectivity in mammalian extinction risk and threat types: A new measure of phylogenetic signal strength in binary traits. *Conservation Biology* **24**: 1042–1051.
- Fry DM. 1995.** Reproductive effects in birds exposed to pesticides and industrial chemicals. *Environmental health perspectives* **103 Suppl 7**: 165–71.
- Gaffield W, Keeler RF. 1996.** Induction of Terata in Hamsters by Solanidane Alkaloids Derived from *Solanum tuberosum*. *Chemical Research in Toxicology* **9**: 426–433.
- Galis F. 2001.** Key innovations and radiations In: Wagner GP, ed. *The Character Concept in Evolutionary Biology*. Academic Press, 581--605.
- Gao Y, Cheng Y, Yie H. 2001.** [Studies on the chemical constituents of *Fissistigma oldhamii*]. *Zhong yao cai = Zhongyaocai = Journal of Chinese medicinal materials* **24**: 104–5.

Gershenzon J, Mabry TJ. 1983. Secondary metabolites and the higher classification of angiosperms. *Nordic Journal of Botany* **3**: 5–34.

Gonçalves B, Nougué O, Jabbour F, et al. 2013. An APETALA3 homolog controls both petal identity and floral meristem patterning in *Nigella damascena* L. (Ranunculaceae). *Plant Journal* **76**: 223–235.

GOSSELIN M, MICHEZ D, VANDERPLANCK M, ROELANTS D, GLAUSER G, RASMONT P. 2013. Does *Aconitum septentrionale* chemically protect floral rewards to the advantage of specialist bumblebees? *Ecological Entomology* **38**: 400–407.

Gould SJ, Lewontin RC. 1979. The spandrels of San Marco and the Panglossian paradigm: a critique of the adaptationist programme. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* **205**: 581–598.

Halse-Gramkow M, Ernst M, Rønsted N, Dunn RR, Saslis-Lagoudakis CH. 2016. Using evolutionary tools to search for novel psychoactive plants. *Plant Genetic Resources* **14**: 246–255.

Hegnauer R. 1965. A. P. de Candolle, fondateur de la chimiotaxonomie moderne, et quelques aspects récents de cette branche de la science. *Bulletin de la Société Botanique de France* **112**: 103–116.

Hennig W. 1966. *Phylogenetic systematics*.

Herrera F, Manchester SR, Hoot SB, Wefferling KM, Carvalho MR, Jaramillo C. 2011. Phytogeographic implications of fossil endocarps of Menispermaceae from the Paleocene of Colombia. *American Journal of Botany* **98**: 2004–2017.

Heywood VH (Vernon H. 2007. *Flowering plant families of the world*. Firefly Books.

Heywood VH, Brummitt RK, Culham A, Seberg O. 2007. *Flowering Plant Families of the World* (F Books, Ed.).

Hodges SA. 1997. Floral Nectar Spurs and Diversification. *International Journal of Plant Sciences* **158**: S81–S88.

Hoot SB, Wefferling KM, Wulff JA. 2015. Phylogeny and Character Evolution of Papaveraceae s. l. (Ranunculales). *Systematic Botany* **40**: 474–488.

Hörandl E, Paun O, Johansson JT, et al. 2005. Phylogenetic relationships and evolutionary traits in *Ranunculus* s.l. (Ranunculaceae) inferred from ITS sequence analysis. *Molecular Phylogenetics and Evolution* **36**: 305–327.

Hu J, Zhang J, Shan H, Chen Z. 2012. Expression of floral MADS-box genes in *Sinofranchetia chinensis* (Lardizabalaceae): Implications for the nature of the nectar leaves. *Annals of Botany* **110**: 57–69.

Huang J, Su T, Lebereton-Anberrée J, Zhang S-T, Zhou Z-K. 2016. The oldest *Mahonia* (Berberidaceae) fossil from East Asia and its biogeographic implications. *Journal of Plant Research* **129**: 209–223.

Huelsenbeck JP, Nielsen R, Bollback JP. 2003. Stochastic Mapping of Morphological Characters (T Schultz, Ed.). *Systematic Biology* **52**: 131–158.

Hull DL. 1990. *Science as a process: an evolutionary account of the social and conceptual development of science*. University of Chicago Press.

Irish VF. 2009. Evolution of petal identity. *Journal of Experimental Botany* **60**: 2517–2527.

Jabbour F, Renner SS. 2012. Spurs in a Spur: Perianth Evolution in the Delphinieae (Ranunculaceae). *International Journal of Plant Sciences* **173**: 1036–1054.

Jabbour F, Ronse De Craene Louis P., Nadot S, Damerval C. 2009. Establishment of zygomorphy on an ontogenic spiral and evolution of perianth in the tribe Delphinieae (Ranunculaceae). *Annals of Botany* **104**: 809–822.

Jabbour F, Ronse De Craene Louis P, Nadot S, Damerval C. 2009. Establishment of zygomorphy on an ontogenic spiral and evolution of perianth in the tribe Delphinieae (Ranunculaceae). *Annals of botany* **104**: 809–22.

Jacques FMB, Bertolino P. 2008. Molecular and morphological phylogeny of Menispermaceae (Ranunculales). *Plant Systematics and Evolution* **274**: 83–97.

Jacques FMB, Wang W, Ortiz RDC, Li HL, Zhou ZK, Chen ZD. 2011. Integrating fossils in a molecular-based phylogeny and testing them as calibration points for divergence time estimates in Menispermaceae. *Journal of Systematics and Evolution* **49**: 25–49.

Jansen RK, Cai Z, Raubeson LA, et al. 2007. Analysis of 81 genes from 64 plastid genomes resolves relationships in angiosperms and identifies genome-scale evolutionary patterns. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**: 19369–19374.

De Jong TJ, Shmida A, Thuijisman F. 2008. *Sex allocation in plants and the evolution of monoecy.*

Jud NA, Iglesias A, Wilf P, Gandolfo MA. 2018. Fossil moonseeds from the Paleogene of West Gondwana (Patagonia, Argentina). *American Journal of Botany* **105**: 927–942.

Judd WS, Campbell CS, Kellogg EA. 2008. *Plant systematics : a phylogenetic approach.* Sunderland, Mass. : Sinauer Associates,.

Jussieu AL de, Jussieu AL de. 1789. *Antonii Laurentii de Jussieu Genera plantarum :secundum ordines naturales disposita, juxta methodum in Horto regio parisiensi exaratam, anno M.DCC.LXXIV.* Parisiis : apud viduam Herissant et Theophilum Barrois,.

Kadereit JW, Leins P. 1988. A Wind Tunnel Experiment on Seed Dispersal in Papaver L. sects. Argemonidium Spach and Rhoeadium Spach(Papaveraceae). *Flora* **181**: 189–203.

Katoh K, Standley DM. 2013. MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Molecular biology and evolution* **30**: 772–80.

Kim YD, Kim SH, Kim CH, Jansen RK. 2004. Phylogeny of Berberidaceae based on sequences of the chloroplast gene ndhF. *Biochemical Systematics and Ecology* **32**: 291–301.

Klatt S, Schinkel CCF, Kirchheimer B, Dullinger S, Hörandl E. 2018. Effects of cold treatments on fitness and mode of reproduction in the diploid and polyploid alpine plant *Ranunculus kuepferi* (Ranunculaceae). *Annals of Botany* **121**: 1287–1298.

Knobloch E. 1986. *Monographie der Früchte und Samen in der Kreide von Mitteleuropa.* Praha: Academia.

Kosuge K. 1994. Petal evolution in Ranunculaceae In: *Early Evolution of Flowers.* Vienna: Springer Vienna, 185–191.

Krinsky NI. 1978. Non-Photosynthetic Functions of Carotenoids. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **284**: 581–590.

Kroymann J. 2011. Natural diversity and adaptation in plant secondary metabolism. *Current Opinion in Plant Biology* **14**: 246–251.

Krukoff BA, Moldenke HN. 1938. Studies of American menispermaceae, with special reference to species used in preparation of arrow-poisons. *Brittonia* **3**: 1.

Kubitzki K. 1995. Ranunculiflorae — delimitation, phylogeny, diversification. *Systematics and Evolution of the Ranunculiflorae*: 1–10.

Kubitzki K, Bayer C, Stevens PF (Peter F. 2007. *Flowering plants : Eudicots ; Berberidopsidales, Buxales, Crossosomatales, Fabales p.p., Geraniales, Gunnerales, Myrtales p.p., Proteales, Saxifragales, Vitales, Zygophyllales, Clusiaceae Alliance, Passifloraceae Alliance, Dilleniaceae, Huaceae, Picramniaceae, Sabiaceae.* Springer.

Kubitzki K, Rohwer JG, Bittrich V. 1993. *Flowering Plants, Dicotyledons: Magnoliid,*

Hamamelid and Caryophyllid Families. Springer.

Kupchan SM, Yokoyama N, Thyagarajan BS. 1961. Menispermaceae Alkaloids II: The Alkaloids of *Cyclea peltata* Diels. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **50**: 164–167.

Lane AK, Augustin MM, Ayyampalayam S, et al. 2018. Phylogenomic analysis of Ranunculales resolves branching events across the order. *Botanical Journal of the Linnean Society* **187**: 157–166.

Levin DA. 1976. The Chemical Defenses of Plants to Pathogens and Herbivores. *Annual Review of Ecology and Systematics* **7**: 121–159.

Lewis PO. 2001. A likelihood approach to estimating phylogeny from discrete morphological character data. *Systematic biology* **50**: 913–925.

LIDEN, M. 1986. Synopsis of Fumarioideae (Papaveraceae) with a monograph of the tribe Fumariaeae. *Opera Botanica* **88**: 1–133.

Linné C von. A du texte. 1753. Species plantarum : exhibentes plantas rite cognitadas genera relatas. Tome 1 / Caroli Linnaei.

Linné C von (1707-1778). A du texte. 1788. Philosophie botanique de Charles Linné ,... Dans laquelle sont expliqués les fondements de la botanique, avec les définitions de ses parties, les exemples des termes, des observations sur les plus rares. Enrichie de figures. Traduite du latin par Fr.-A. Quesné.

Litt A, O'Meara BC, Smith SD, et al. 2016. Non-equilibrium dynamics and floral trait interactions shape extant angiosperm diversity. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* **283**: 20152304.

Liu XL, Li JH, Yang YF, Zhu JY. 2017. Floral development of *Gymnospermium microrrhynchum* (Berberidaceae) and its systematic significance in the Nandinoideae. *Flora* **228**: 10–16.

Maddison WP, FitzJohn RG. 2015. The Unsolved Challenge to Phylogenetic Correlation Tests for Categorical Characters. *Systematic Biology* **64**: 127–136.

Maddison WP, Maddison DR. 2011. Mesquite: a modular system for evolutionary analysis.

Maddison WP, Midford PE, Otto SP. 2007. Estimating a binary character's effect on speciation and extinction. *Systematic biology* **56**: 701–10.

Magallón S, Gómez-Acevedo S, Sánchez-Reyes LL, Hernández-Hernández T. 2015. A metacalibrated time-tree documents the early rise of flowering plant phylogenetic diversity. *New Phytologist* **207**: 437–453.

Maldonado H, Miralto A. 1982. Effect of morphine and naloxone on a defensive response of the mantis shrimp (*Squilla mantis*). *Journal of Comparative Physiology? A* **147**: 455–459.

Manchester SR. 1999. Biogeographical Relationships of North American Tertiary Floras. *Annals of the Missouri Botanical Garden* **86**: 472.

Mangenot G. 1973. *Données élémentaires sur l'angiospermie : origine, caractères généraux, tendances évolutives des angiospermes*. [Abidjan Côte d'Ivoire]: Université d'Abidjan.

Meade A, Pagel M. 2018. BayesTraits: a computer package for analyses of trait evolution.

Meara BCO, Smith SD, Armbruster WS, et al. 2016. Non-equilibrium dynamics and floral trait interactions shape extant angiosperm diversity. *Proceedings of the Royal Society Biological Sciences* **283**.

Merlin MD. 2003. Archaeological evidence for the tradition of psychoactive plant use In the old world. *Economic Botany* **57**: 295–323.

- Miller MA, Pfeiffer W, Schwartz T. 2010.** *Creating the CIPRES Science Gateway for Inference of Large Phylogenetic Trees.*
- Min Y, Bunn JI, Kramer EM. 2019.** Homologs of the STYLISH gene family control nectary development in *Aquilegia*. *New Phytologist* **221**: 1090–1100.
- Mitchison GJ. 1977.** Phyllotaxis and the fibonacci series. *Science (New York, N.Y.)* **196**: 270–5.
- Monniaux M, Vandenbussche M. 2018.** How to Evolve a Perianth: A Review of Cadastral Mechanisms for Perianth Identity. *Frontiers in Plant Science* **9**: 1–7.
- Moore MJ, Bell CD, Soltis PS, Soltis DE. 2007.** Using plastid genome-scale data to resolve enigmatic relationships among basal angiosperms. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**: 19363–19368.
- Morlon H, Lewitus E, Condamine FL, Manceau M, Clavel J, Drury J. 2016.** RPANDA: an R package for macroevolutionary analyses on phylogenetic trees (R Fitzjohn, Ed.). *Methods in Ecology and Evolution* **7**: 589–597.
- Münkemüller T, Lavergne S, Bzeznik B, et al. 2012.** How to measure and test phylogenetic signal. *Methods in Ecology and Evolution* **3**: 743–756.
- Nadot S, Sannier J, Nders Barfod A, Baker WJ. 2011.** *Evolution of the palm androecium as revealed by character mapping on a supertree.*
- Nencini P. 1997.** The rules of drug taking: Wine and poppy derivatives in the ancient world. IX. Conclusions. *Substance Use and Misuse* **32**: 2111–2119.
- Neuwinger HD. 1998.** Alkaloids in Arrow Poisons In: *Alkaloids*. Boston, MA: Springer US, 45–84.
- Nylander JAA. 2004.** MrModeltest.
- Ollerton J, Alarcon R, Waser NM, et al. 2009.** A global test of the pollination syndrome hypothesis. *Annals of Botany* **103**: 1471–1480.
- del Ortiz RC, Wang W, Jacques FMB, Chen Z. 2016.** Phylogeny and a revised tribal classification of Menispermaceae (Moonseed family) based on molecular and morphological data. *Taxon* **65**: 1288–1312.
- Ouassou M, Mukhaimar M, El Amrani A, Kroymann J, Chauveau O. 2019.** Biosynthèse des glucosinolates indoliques et rôle écologique de leurs modifications secondaires. *Comptes Rendus Biologies.*
- Pabón-Mora N, Hidalgo O, Gleissberg S, Litt A. 2013.** Assessing duplication and loss of APETALA1/FRUITFULL homologs in Ranunculales. *Frontiers in Plant Science* **4**: 358.
- Pagel M. 1999.** Inferring the historical patterns of biological evolution. *Nature* **401**: 877–884.
- Pagel M, Meade A. 2006.** Bayesian analysis of correlated evolution of discrete characters by reversible-jump Markov chain Monte Carlo. *The American naturalist* **167**: 808–25.
- Pagel M, Meade A, Barker D. 2004.** Bayesian estimation of ancestral character states on phylogenies. *Systematic biology* **53**: 673–84.
- Payer J. 1857.** *Traité d'organogénie comparée de la fleur.*, Paris: V. Masson.
- Peng Y, Chen Si-bao, Chen Shi-lin, Xiao P. 2006.** [Preliminary pharmaphylogenetic study on Ranunculaceae]. *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica* **31**: 1124–8.
- Pigg KB, Devore ML. 2005.** *Paleoactaea gen. nov. (Ranunculaceae) fruits from the Paleogene of North Dakota and the London Clay; Paleoactaea gen. nov. (Ranunculaceae) fruits from the Paleogene of North Dakota and the London Clay.*

- Popper K. 1976.** Unended Quest.
- Popper KR, Thyssen-Rutten N, Devaux P. 1988.** *La logique de la découverte scientifique*. Payot.
- Prabhu KH, Bhute AS. 2012.** *Journal of Natural Product & Plant Resources*. Scholars Research Library.
- Prendini L. 2001.** Species or supraspecific taxa as terminals in cladistic analysis? Groundplans versus exemplars revisited. *Systematic biology* **50**: 290–300.
- Puillandre N. 2018.** The Conoidea and their toxins: Evolution of a hyperdiverse group. *Toxicon* **149**: 100.
- Rabosky DL. 2013.** Diversity-Dependence, Ecological Speciation, and the Role of Competition in Macroevolution. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* **44**: 481–502.
- Rabosky DL, Goldberg EE. 2015.** Model Inadequacy and Mistaken Inferences of Trait-Dependent Speciation. *Systematic Biology* **64**: 340–355.
- Rambaut A, Drummond AJ, Xie D, Baele G, Suchard MA. 2018.** Posterior Summarization in Bayesian Phylogenetics Using Tracer 1.7 (E Susko, Ed.). *Systematic Biology* **67**: 901–904.
- Rasmussen DA, Kramer EM, Zimmer EA. 2009.** One size fits all? Molecular evidence for a commonly inherited petal identity program in Ranunculales. *American Journal of Botany* **96**: 96–109.
- Ren Y, Chang H, Tian X, Song P, Endress PK. 2009.** Floral development in Adonideae (Ranunculaceae). *Flora - Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants* **204**: 506–517.
- Ren Y, Li H-F, Zhao L, Endress PK. 2007.** Floral Morphogenesis in Euptelea (Eupteleaceae, Ranunculales). *Annals of Botany* **100**: 185–193.
- Renner SS, Ricklefs RE. 1995.** Dioecy and its correlates in the flowering plants. *American Journal of Botany* **82**: 596–606.
- Retief FP, Cilliers L. 2000.** Poisons, poisoning and the drug trade in ancient Rome. *Akroterion* **45**: 88–100.
- Reyes E, Nadot S, Von Balthazar M, Schönenberger J, Sauquet H. 2018.** Testing the impact of morphological rate heterogeneity on ancestral state reconstruction of five floral traits in angiosperms. *Scientific Reports* **8**: 1–12.
- Reyes E, Sauquet H, Nadot S. 2016.** *Perianth symmetry changed at least 199 times in angiosperm evolution*.
- Riba J. 2003.** Human Pharmacology of Ayahuasca: Subjective and Cardiovascular Effects, Monoamine Metabolite Excretion, and Pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **306**: 73–83.
- Rodríguez-de la Rosa RA, Cevallos-Ferriz SRS, Silva-Pineda A. 1998.** Paleobiological implications of Campanian coprolites. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology* **142**: 231–254.
- Rohner C, Ward D. 1997.** Chemical and mechanical defense against herbivory in two sympatric species of desert *Acacia*. *Journal of Vegetation Science* **8**: 717–726.
- Ronquist F, Teslenko M, van der Mark P, et al. 2012.** MrBayes 3.2: efficient Bayesian phylogenetic inference and model choice across a large model space. *Systematic biology* **61**: 539–42.
- Ronse De Craene LP. 2007.** Are Petals Sterile Stamens or Bracts? The Origin and Evolution of Petals in the Core Eudicots. *Annals of Botany* **100**: 621–630.
- Ronse De Craene LP, Brockington SF. 2013.** Origin and evolution of petals in

angiosperms. *Plant Ecology and Evolution* **146**: 5–25.

Ronse De Craene LP, Smets EF. 1995. The androecium of monocotyledons. *Monocotyledons: systematics and evolution. Royal Botanic Gardens, Kew*: 243–254.

Ronse de Craene LP, Soltis PS, Soltis DE. 2003. Evolution of Floral Structures in Basal Angiosperms. *International Journal of Plant Sciences* **164**: 329–363.

Ronse De Craene LP, Soltis PS, Soltis DE. 2003. Evolution of Floral Structures in Basal Angiosperms. *International Journal of Plant Sciences* **164**: S329–S363.

Rønsted N, Symonds MRE, Birkholm T, et al. 2012. Can phylogeny predict chemical diversity and potential medicinal activity of plants? A case study of amaryllidaceae. *BMC Evolutionary Biology* **12**: 182.

Saunders RMK, Zoll A, Thomas B Le, Griff C, Sinclair DJ. 2012. The diversity and evolution of pollination systems in Annonaceae. *Botanical Journal of the Linnean Society* **169**: 222–244.

Sauquet H. 2016. PROTEUS: A database for recording morphological data and creating NEXUS matrices.

Sauquet H, von Balthazar M, Magallón S, et al. 2017. The ancestral flower of angiosperms and its early diversification. *Nature Communications* **8**: 16047.

Sauquet H, Carrive L, Poullain N, Sannier J, Damerval C, Nadot S. 2015. Evolution of floral symmetry in Fumarioideae (Papaveraceae, Ranunculales): new evidence from an expanded molecular phylogenetic framework. *Annals of Botany*: In revision.

Sauquet H, Ho SYW, Gandolfo M a, et al. 2012. Testing the impact of calibration on molecular divergence times using a fossil-rich group: the case of Nothofagus (Fagales). *Systematic biology* **61**: 289–313.

Sedivy C, Piskorski R, Müller A, Dorn S. 2012. Too Low to Kill: Concentration of the Secondary Metabolite Ranunculin in Buttercup Pollen does not Affect Bee Larval Survival. *Journal of Chemical Ecology* **38**: 996–1002.

Shan H, Su K, Lu W, Kong H, Chen Z, Meng Z. 2006. Conservation and divergence of candidate class B genes in *Akebia trifoliata* (Lardizabalaceae). *Development Genes and Evolution* **216**: 785–795.

Sharma B, Guo C, Kong H, Kramer EM. 2011. Petal-specific subfunctionalization of an APETALA3 paralog in the Ranunculales and its implications for petal evolution. *New Phytologist* **191**: 870–883.

Sharma B, Kramer EM. 2017. Aquilegia B gene homologs promote petaloidy of the sepals and maintenance of the C domain boundary. *EvoDevo* **8**: 1–8.

Silvera K, Neubig KM, Whitten WM, Williams NH, Winter K, Cushman JC. 2010. Evolution along the crassulacean acid metabolism continuum. *Functional Plant Biology* **37**: 995.

Simpson MG. 2018. *Plant systematics*.

Smith GH. 1926. Ascular Anatomy of Ranalian Flowers. I. Ranunculaceae. *Botanical Gazette* **82**: 1–29.

Smith GH. 1928. Vascular Anatomy of Ranalian Flowers. II. Ranunculaceae (Continued), Menispermaceae, Calycanthaceae, Annonaceae. *Botanical Gazette* **85**: 152–177.

Sokoloff DD, Remizowa M V., Bateman RM, Rudall PJ. 2017. Was the ancestral angiosperm flower whorled throughout? *American Journal of Botany* **0**: In press.

Sokoloff DD, Remizowa M V., Macfarlane TD, Conran JG, Yadav SR, Rudall PJ. 2013. Comparative fruit structure in Hydatellaceae (Nymphaeales) reveals specialized pericarp dehiscence in some early-divergent angiosperms with ascidiate carpels. *Taxon* **62**: 40–61.

Stahl W, Sies H. 2003. Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular Aspects of Medicine* **24**: 345–351.

Stevens PF. 2001. *Angiosperm Phylogeny Website. Version 14, July 2017 [and more or less continuously updated since]*. <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>. 6 May 2019.

Stevenson PC, Nicolson SW, Wright GA. 2017. Plant secondary metabolites in nectar: impacts on pollinators and ecological functions (J Manson, Ed.). *Functional Ecology* **31**: 65–75.

Sun G, Dilcher DL, Wang H, Chen Z. 2011. A eudicot from the Early Cretaceous of China. *Nature* **471**: 625–628.

Swain T. 1977. Secondary Compounds as Protective Agents. *Annual Review of Plant Physiology* **28**: 479–501.

Takhtadzhian AL (Armen L. 1997. *Diversity and classification of flowering plants*. Columbia University Press.

Takhtajan AL. 1980. Outline of the classification of flowering plants (magnoliophyta). *The Botanical Review* **46**: 225–359.

Tamura M. 1972. Morphology and phyletic relationship of the Glaucidiaceae. *The Botanical Magazine Tokyo* **85**: 29–41.

Tamura M. 1993. Ranunculaceae In: *Flowering Plants · Dicotyledons*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 563–583.

Theißen G, Saedler H. 2001. Floral quartets. *Nature* **409**: 469–471.

Thomson JD, Draguleasa MA, Tan MG. 2015. Flowers with caffeinated nectar receive more pollination. *Arthropod-Plant Interactions* **9**: 1–7.

Thorne RF, Reveal JL. An updated classification of the class Magnoliopsida (“Angiospermae”). *The Botanical Review* **73**: 67.

Tian X, Zhang L, Ren Y. 2005. Development of flowers and inflorescences of *Circaea* (Circaeasteraceae, Ranunculales). *Plant Systematics and Evolution* **256**: 89–96.

Tian XH, Zhao L, Ren Y, Zhang XH. 2007. Number of floral organs in *Circaea agrestis* (Circaeasteraceae) and possible homeosis among floral organs. *Plant Systematics and Evolution* **265**: 259–265.

Tobe H, Keating RC. 1985. The morphology and anatomy of *Hydrastis* (Ranunculales): Systematic reevaluation of the genus. *The Botanical Magazine Tokyo* **98**: 291–316.

Tucker SC, Hodges SA. 2005a. Floral Ontogeny of *Aquilegia*, *Semiaquilegia*, and *Enemion* (Ranunculaceae). *International Journal of Plant Sciences* **166**: 557–574.

Tucker SC, Hodges SA. 2005b. Floral Ontogeny of *Aquilegia*, *Semiaquilegia*, and *Enemion* (Ranunculaceae). *International Journal of Plant Sciences* **166**: 557–574.

Tuller J, Marquis RJ, Andrade SMM, Monteiro AB, Faria LDB. 2018. Trade-offs between growth, reproduction and defense in response to resource availability manipulations (B Sarma, Ed.). *PLOS ONE* **13**: e0201873.

Van Valen L. 1977. The Red Queen. *The American Naturalist* **111**: 809–810.

Wang W, Dilcher DL, Sun G, Wang H-S, Chen Z-D. 2016. Accelerated evolution of early angiosperms: Evidence from ranunculalean phylogeny by integrating living and fossil data. *Journal of Systematics and Evolution* **54**: 336–341.

Wang F, Li D, Yang J, Wang F, Li D, Yang J. 2002. Molecular phylogeny of the lardizabalaceae based on TrnL-F sequences and combined chloroplast data. **44**.

Wang W, Lin L, Xiang X-G, et al. 2016. The rise of angiosperm-dominated herbaceous

floras: Insights from Ranunculaceae. *Scientific Reports* **6**: 27259.

Wang W, Lu AM, Ren Y, Endress ME, Chen ZD. 2009. Phylogeny and classification of Ranunculales: Evidence from four molecular loci and morphological data. *Perspectives in Plant Ecology, Evolution and Systematics* **11**: 81–110.

Wang W, Wang HC, Chen ZD. 2007. Phylogeny and morphological evolution of tribe Menispermaceae (Menispermaceae) inferred from chloroplast and nuclear sequences. *Perspectives in Plant Ecology, Evolution and Systematics* **8**: 141–154.

Weber MG, Keeler KH. 2013. The phylogenetic distribution of extrafloral nectaries in plants. *Annals of Botany* **111**: 1251–1261.

Weir TL, Park S-W, Vivanco JM. 2004. Biochemical and physiological mechanisms mediated by allelochemicals. *Current opinion in plant biology* **7**: 472–9.

Wiens JJ. 2003. Missing Data, Incomplete Taxa, and Phylogenetic Accuracy. *Systematic Biology* **52**: 528–538.

Wink M. 2003. Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective. *Phytochemistry* **64**: 3–19.

Wink M, Mohamed GIA. 2003. Evolution of chemical defense traits in the Leguminosae: mapping of distribution patterns of secondary metabolites on a molecular phylogeny inferred from nucleotide sequences of the *rbcl* gene. *Biochemical Systematics and Ecology* **31**: 897–917.

Xiao PG. 1980. preliminary study of the correlation between phylogeny, chemical constituents and pharmaceutical aspects in the taxa of Chinese Ranunculaceae. *Acta Phytotaxon Sinica* **18**: 142–153.

Xie D, He J, Huang J, et al. 2015. Molecular phylogeny of Chinese *Stephania* (Menispermaceae) and reassessment of the subgeneric and sectional classifications. *Australian Systematic Botany* **28**: 246.

Zabala NA, Gómez MA. 1991. Morphine analgesia, tolerance and addiction in the cricket *Pteronemobius* sp. (Orthoptera, Insecta). *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **40**: 887–891.

Zhai W, Duan X, Zhang R, et al. 2019a. Chloroplast genomic data provide new and robust insights into the phylogeny and evolution of the Ranunculaceae. *Molecular Phylogenetics and Evolution* **135**: 12–21.

Zhai W, Duan X, Zhang R, et al. 2019b. Chloroplast genomic data provide new and robust insights into the phylogeny and evolution of the Ranunculaceae. *Molecular Phylogenetics and Evolution* **135**: 12–21.

Zhang R, Guo C, Zhang W, et al. 2013. Disruption of the petal identity gene *APETALA3-3* is highly correlated with loss of petals within the buttercup family (Ranunculaceae). *Proceedings of the National Academy of Sciences* **110**: 5074–5079.

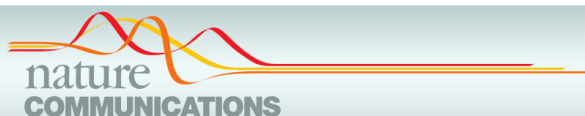
Zhang XH, Ren Y. 2011. Comparative floral development in Lardizabalaceae (Ranunculales). *Botanical Journal of the Linnean Society* **166**: 171–184.

Zhao L, Bachelier JB, Zhang X, Ren Y. 2016. Floral organogenesis in *Dysosma versipellis* (Berberidaceae) and its systematic implications. *Botany* **94**: 359–368.

Zhao L, Liu P, Che XF, Wang W, Ren Y. 2011. Floral organogenesis of *Helleborus thibetanus* and *Nigella damascena* (Ranunculaceae) and its systematic significance. *Botanical Journal of the Linnean Society* **166**: 431–443.

Zhao L, Wang W, Ren Y, Bachelier JB. 2012. Floral Development in *Asteropyrum* (Ranunculaceae): Implications for Its Systematic Position. *Annales Botanici Fennici* **49**: 31–42.

ANNEXE A L'INTRODUCTION



ARTICLE

Received 1 Nov 2016 | Accepted 18 May 2017 | Published 1 Aug 2017

DOI: 10.1038/ncomms16047

OPEN

The ancestral flower of angiosperms and its early diversification

Hervé Sauquet¹, Maria von Balthazar², Susana Magallón³, James A. Doyle⁴, Peter K. Endress⁵, Emily J. Bailes⁶, Erica Barroso de Morais⁵, Kester Bull-Hereñu⁷, Laetitia Carrive¹, Marion Chartier², Guillaume Chomicki⁸, Mario Coiro⁵, Raphaël Cornette⁹, Juliana H.L. El Ottra¹⁰, Cyril Epicoco¹, Charles S.P. Foster¹¹, Florian Jabbour⁹, Agathe Haevermans⁹, Thomas Haevermans⁹, Rebeca Hernández³, Stefan A. Little¹, Stefan Löffstrand², Javier A. Luna¹², Julien Massoni¹³, Sophie Nadot¹, Susanne Pamperl², Charlotte Prieu¹, Elisabeth Reyes¹, Patrícia dos Santos¹⁴, Kristel M. Schoonderwoerd¹⁵, Susanne Sontag², Anaëlle Soulebeau⁹, Yannick Staedler², Georg F. Tschan¹⁶, Amy Wing-Sze Leung¹⁷ & Jürg Schönenberger²

Recent advances in molecular phylogenetics and a series of important palaeobotanical discoveries have revolutionized our understanding of angiosperm diversification. Yet, the origin and early evolution of their most characteristic feature, the flower, remains poorly understood. In particular, the structure of the ancestral flower of all living angiosperms is still uncertain. Here we report model-based reconstructions for ancestral flowers at the deepest nodes in the phylogeny of angiosperms, using the largest data set of floral traits ever assembled. We reconstruct the ancestral angiosperm flower as bisexual and radially symmetric, with more than two whorls of three separate perianth organs each (undifferentiated tepals), more than two whorls of three separate stamens each, and more than five spirally arranged separate carpels. Although uncertainty remains for some of the characters, our reconstruction allows us to propose a new plausible scenario for the early diversification of flowers, leading to new testable hypotheses for future research on angiosperms.

¹Laboratoire Écologie, Systématique, Évolution, Université Paris-Sud, CNRS UMR 8079, Orsay 91405, France. ²Department of Botany and Biodiversity Research, University of Vienna, Rennweg 14, Vienna 1030, Austria. ³Instituto de Biología, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México City 04510, México. ⁴Department of Evolution and Ecology, University of California, Davis, California 95616, USA. ⁵Department of Systematic and Evolutionary Botany, University of Zurich, Zurich 8008, Switzerland. ⁶School of Biological Sciences, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey TW20 0EX, UK. ⁷Departamento de Ecología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Alameda 340, Santiago, Chile. ⁸Systematic Botany and Mycology, Department of Biology, University of Munich LMU, Munich 80638, Germany. ⁹Institut de Systématique, Evolution, Biodiversité, Muséum National d'Histoire Naturelle, UMR 7205 ISYEB MNHN/CNRS/UPMC/EPHE, 57 rue Cuvier, CP39, Paris 75005, France. ¹⁰Laboratório de Sistemática Vegetal, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, Rua do Matão, 277, Cidade Universitária, São Paulo 05508-090, Brazil. ¹¹School of Life and Environmental Sciences, University of Sydney, Sydney, New South Wales 2006, Australia. ¹²Royal Botanic Garden Edinburgh, 20A Inverleith Row, Edinburgh EH3 5LR, UK. ¹³Institute of Microbiology, ETH Zurich, Zurich 8093, Switzerland. ¹⁴Centre for Ecology, Evolution and Environmental Changes, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa 1749-016, Portugal. ¹⁵Organismic and Evolutionary Biology, Harvard University, 26 Oxford Street, Cambridge, Massachusetts 02138, USA. ¹⁶Department of Plant and Environmental Sciences, University of Gothenburg, Carl Skottsbergs gata 22B, Göteborg 413 19, Sweden. ¹⁷School of Biological Sciences, The University of Hong Kong, Pokfulam Road, Hong Kong, China. Correspondence and requests for materials should be addressed to H.S. (email: herve.sauquet@u-psud.fr) or to J.S. (email: juerg.schoenenberger@univie.ac.at).

Flowers are the reproductive structures of angiosperms (flowering plants), which represent ca. 90% of all living land plants and upon which most of terrestrial life depends, either directly or indirectly. However, flowers are a relatively recent evolutionary innovation on the geological timescale of plant diversification. The most recent common ancestor of all living angiosperms likely existed ~140–250 million years ago^{1–3}. In contrast, the most recent common ancestor of all extant seed plants (that is, angiosperms and gymnosperms) is estimated to have lived ~310–350 million years ago^{4,5}. A key question in evolutionary biology concerns the origin of the angiosperms and of their most important defining structure, the flower^{4,6–12}. To address this problem, there are three complementary approaches⁷. The first is to study the fossil record and attempt to identify the closest extinct relatives of angiosperms^{4,6}. The second is to seek answers in the growing body of evolutionary developmental genetic (evo-devo) studies on the reproductive structures of living angiosperms and gymnosperms^{8,11,13,14}. The third approach, which we apply here using a massive new data set and state-of-the-art analytical methods, is to infer the structure of ancestral flowers using the distribution of floral traits among extant angiosperms, the latest estimates of their phylogeny and models of morphological evolution. This approach allows us to uncover important clues on the origin and subsequent diversification of the flower by providing estimates of what flowers were like at key points in time.

Previous attempts to reconstruct the ancestral flower using a modern phylogenetic framework of angiosperms^{15–17} have

improved our understanding of ancestral floral traits, such as the ancestral structure of the carpel¹⁸. However, several essential aspects of the ancestral flower have so far remained unresolved, due to particularly confounding variation in floral structure among the earliest diverging lineages of angiosperms^{18–20}. For instance, it was still unknown whether the ancestral flower was unisexual or bisexual²¹. Furthermore, although the reconstruction of the ancestral flower has received some attention, the more general question of its subsequent early evolution and diversification has been little addressed in recent years^{9,20,22}. In addition, previous efforts were limited by taxon sampling and the lack of model-based approaches to address these questions.

Here we present the largest data set of floral traits ever assembled (13,444 referenced data points), sampling 792 species from 63 orders (98%) and 372 families (86%) of angiosperms. Using chronograms from molecular dating analyses calibrated with 136 fossil constraints¹, we provide the first model-based reconstructions of ancestral flowers at the deepest nodes in the phylogeny of angiosperms. We infer ancestral states for 27 floral traits using three approaches: maximum parsimony (MP), maximum likelihood (ML) and a reversible-jump Markov Chain Monte Carlo (rjMCMC) Bayesian approach that allows simultaneous exploration of multiple models of morphological evolution. In addition, each analysis was replicated using alternative hypotheses for early angiosperm phylogeny (for example, whether *Amborella* alone or *Amborella* and Nymphaeales together are the sister group of all remaining

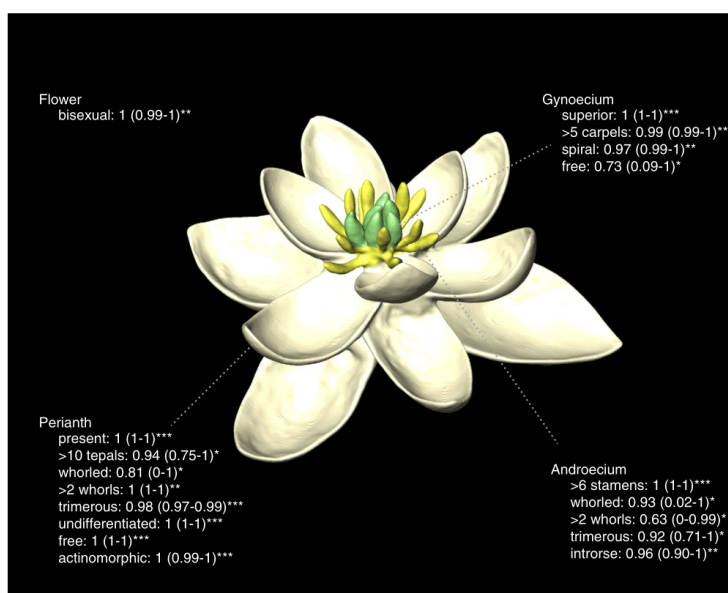


Figure 1 | Three-dimensional model of the ancestral flower reconstructed from our analyses. Here we provide the states with highest mean posterior probability and their associated credibility intervals from the reversible-jump Bayesian analysis of the C series of trees, which takes into account all forms of uncertainty (parameters, tree, branch times, model). States marked with three asterisks (***) indicate high confidence and consistency across methods of reconstruction (for example, perianth present, undifferentiated and actinomorphic). Other states need to be interpreted with caution as their reconstruction was either associated with higher uncertainty (for example, perianth phyllotaxis, number of stamen whorls) or inconsistent across methods (for example, sex reconstructed as equivocal with parsimony). The colours, shapes and relative sizes of organs were not inferred from our analyses and were chosen here for artistic reasons. The exact number of organs could not be reconstructed precisely. Minimum numbers were chosen for this representation, but reconstructions with more floral organs are also compatible with our results (for further details, see Supplementary Discussion, section 'Reconstructing the ancestral flower'). A rotating version of this model is provided as Supplementary Movie 1.

angiosperms) and two alternative estimates for the age of the angiosperms, which remain highly debated topics (Supplementary Discussion)^{1,2,4,23}. We found that our results are generally robust and unaffected by the choice of ancestral state reconstruction method, alternative phylogenies and different divergence time estimates. However, model-based methods (ML and Bayesian) resolve some long-standing questions where parsimony continues to give equivocal answers.

Results

The reconstructed ancestral flower. We infer that the flower of the most recent common ancestor of all living angiosperms (hereafter referred to as the ancestral flower) was most likely bisexual and had an undifferentiated perianth of more than ten tepals, an androecium of more than ten stamens, and a gynoecium of more than five carpels. We also infer that the perianth and the androecium probably had whorled phyllotaxis with three organs per whorl. Taken together, these numbers imply at least four whorls in each organ category (Fig. 1; see Supplementary Data 1 and Supplementary Discussion for estimates of uncertainty associated with ancestral states). Further, we show that the perianth was radially symmetric (actinomorphic), the stamens had introrse anthers (that is, shedding their pollen towards the centre of the flower), the carpels were superior and most likely spirally arranged, and all floral organs were free from each other. In spite of similarities with some extant flowers, there is no living species that shares this exact combination of characters. This implies that all extant flowers, including those of the earliest-diverging lineages of angiosperms (for example, *Amborella* and Nymphaeales), are derived in several aspects²⁴. In particular, the model-based answer to the much-debated question of sex evolution in angiosperms as a whole shows that the ancestral flower was bisexual and confirms that the functionally unisexual flowers of *Amborella* are derived (Fig. 2 and Supplementary Discussion).

We also evaluated the level of correlation among floral traits and its impact on reconstructed ancestral states. We found significant support for correlated evolution in 40–48% of the pairs tested (Table 1), a result consistent with previous studies of floral integration^{25–30}. However, accounting for these correlations does not substantially affect the results obtained from analyses of individual traits (Supplementary Data 2 and Supplementary Discussion).

Uncertainty in ancestral state reconstructions. Estimating features of the ancestral flower is a difficult task, because there are neither suitable outgroups for direct comparison^{4,10} nor fossil flowers known from the time period when this ancestor existed³¹. In this study, we make these inferences based on the distribution of traits in extant angiosperms and their phylogenetic relationships, and, for the first time, methods using explicit models of stochastic evolution for morphological characters. While these analyses help us resolve long-standing ambiguities (for example, whether the ancestral flower was bisexual or unisexual) and reconstruct ancestral flowers at internal key nodes rarely assessed in previous work (for example, Pentapetalae), such reconstructions necessarily come with limitations and some uncertainty. However, it should be possible to quantify this uncertainty.

Through our detailed comparison of three reconstruction methods, five series of trees (each sampling >1,000 chronograms obtained from fossil-calibrated divergence time analyses in BEAST), two timescales for the angiosperms and many models of morphological evolution, we found that reversible-jump Bayesian methods perform best at measuring uncertainty in

ancestral state reconstruction, whereas ML nearly always suggested misleadingly high confidence (Supplementary Discussion). For this reason, 95% credibility intervals (CIs) obtained from the reversible-jump Bayesian analyses are reported throughout this study (Fig. 1 and Supplementary Data 1). This is an important step forward because previous higher-level studies of floral evolution focused almost exclusively on parsimony reconstructions and lacked any assessment of uncertainty associated with ancestral states. Furthermore, early work on ancestral state reconstruction suggested a positive relationship between uncertainty and node depth³², which would predict that all ancestral states reconstructed for the root of our angiosperm tree should be uncertain. Interestingly, we found that this is not always true (about half of the floral traits examined yielded highly confident estimates; Fig. 3 and Supplementary Discussion), although we observe that focal nodes nested in Monocotyledoneae and Eudicotyledoneae are on average reconstructed with higher confidence than deeper nodes.

A new scenario for the early evolution of flowers. Our study provides the first tentative evidence that the ancestral flower of all angiosperms most likely had a perianth (tepals) and an androecium (stamens) organized in whorls, rather than in a spiral. Although reconstruction of ancestral floral phyllotaxis proved relatively uncertain in this study (Supplementary Discussion), as in previous work based on parsimony alone^{18–20}, the implications of our result are important to consider for two reasons. First, the idea that whorled phyllotaxis of floral organs always evolved from spiral phyllotaxis is still prevalent among botanists. Our analyses provide the most comprehensive evidence so far that the opposite is more likely within crown-group angiosperms (this does not preclude the possibility that the ancestral flower was itself derived from a spiral ancestor further down the stem lineage of the group). Second, this result, if correct, would imply that the early evolution of angiosperm flowers was marked by successive reduction of the number of whorls in both the perianth and the androecium (Fig. 4). The vast majority of angiosperm flowers are characterized by two perianth whorls and one or two stamen whorls (Fig. 5)²². Our results suggest two different evolutionary pathways for the reduction in number of whorls in early angiosperm evolution: reduction by loss of entire whorls (Magnoliidae, Monocotyledoneae) or reduction by merging of whorls concomitant with an increase in the number of organs per whorl (Pentapetalae) (Supplementary Discussion). This scenario has implications for comparative evo-devo studies of floral structure across angiosperms, prompting a re-examination of available evidence and interpretations of ABCE model variants^{13,33}. In particular, this scenario implies that the two perianth whorls of Monocotyledoneae could be homologous with the corolla (inner perianth whorl) of Pentapetalae (Fig. 4 and Supplementary Discussion), suggesting that the 'sliding boundary' ABCE model of Liliaceae could in fact be a conserved *Arabidopsis* ABCE model expressed in reduced flowers lacking the ancestral two outermost perianth whorls. However, other alternatives exist, including one where the two perianth whorls of Monocotyledoneae are homologous with the calyx (outer perianth whorl) of Pentapetalae by loss of the ancestral two innermost perianth whorls.

What does this scenario of early whorl reduction tell us about the evolutionary forces at play? We propose that early reduction in the number of whorls of ancestral flowers presented selective advantages that eventually led to the extinction of its original, multiparted floral groundplan. First, both the protective function of the perianth and its role in pollinator attraction could be achieved through fewer organ whorls, potentially explaining the progressive loss or merging of whorls. Second, it is possible that a

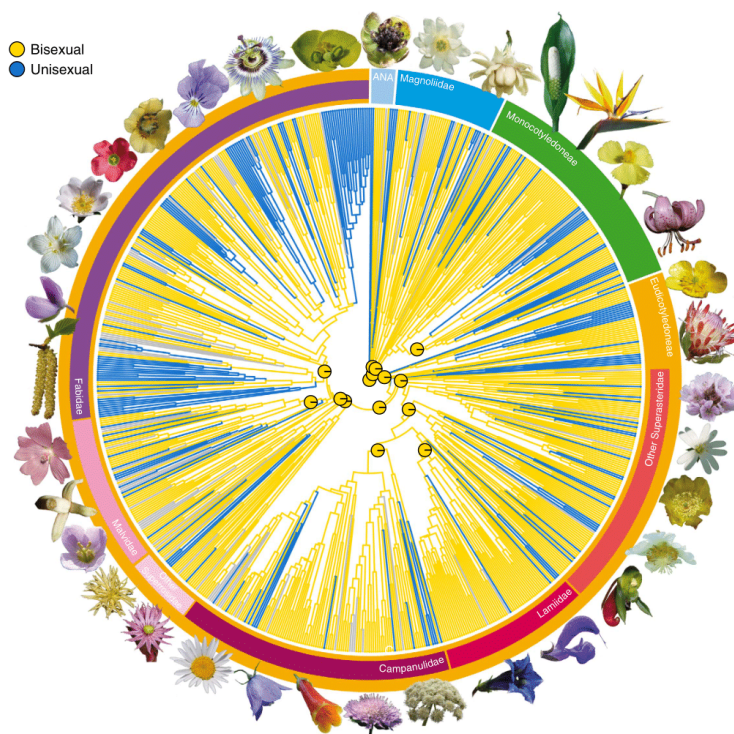


Figure 2 | Maximum likelihood ancestral state reconstruction of functional sex of flowers in angiosperms. Our results show that bisexual flowers are ancestral and that unisexual flowers evolved many times independently. The pie charts at the centre of the figure indicate the proportional likelihoods for reconstructed ancestral states at 15 key nodes (here we illustrate character 100_A on the maximum clade credibility tree from the C series; for complete results, see Supplementary Data 1 and Supplementary Data 14–23). The photographs illustrate the diversity of angiosperm flowers (photographs by H.S., Y.S., J.S. and M.v.B.).

reduced number of perianth whorls facilitated the divergence and canalization of genetic programs among whorls, leading to the strong perianth differentiation into sepals and petals that is characteristic of most members of Pentapetalae¹³. Third, a reduced number of whorls may have been a prerequisite for secondary elaboration of floral structure (for example, bilateral symmetry, fusion of organs; Fig. 5), which led to the wide diversity of floral forms and pollination strategies observed in contemporary flowers²⁵. In particular, a reduced number of whorls may have been selected for because it facilitated the close spatial and functional association of organs leading to a higher level of functional complexity³⁴. This process, known as synorganization, is thought to have increased pollination efficiency and helped trigger some of the most spectacular radiations in angiosperms, such as the Asteraceae and Orchidaceae³⁵.

From a functional perspective, it may seem difficult to explain why the hypothesized ancestral flower had more perianth organs than most extant flowers. It is plausible that this property is a contingent result of the series of evolutionary transformations (as yet unknown) that led to the ancestral flower from its seed plant ancestors, rather than representing an optimal structure. We suggest that the ancestral flower may in fact have been labile with respect to the number of perianth and androecium whorls and thus the total number of organs in each category. More stable

patterns in the early evolutionary history of angiosperms evolved either by reduction in the number of whorls (as outlined above) or by a transition to spiral phyllotaxis, which has been argued to provide an optimal spatial arrangement in flowers with many organs³⁶. Thus, under our scenario, we interpret the entirely spiral flowers of lineages such as *Amborella*, Austrobaileyales and Calycanthaceae as alternative trajectories in floral evolution from a multiparted, whorled ancestor.

Discussion

In principle, the fossil record could inform us about the plausibility of our reconstructed ancestral flower and our proposed scenario for its subsequent diversification. The oldest confirmed fossil flowers are no older than 130 Ma^{6,31,37,38}, whereas estimates for the most recent common ancestor of all living angiosperms (that is, the age of our reconstructed ancestral flower) range between 140 and 250 Ma^{1–3}. By the time of the first extensive record of fossil flowers in the late Aptian and Albian (100–120 Ma), fossils indicate that the radiation of angiosperms had proceeded well into Nymphaeales, Magnoliidae, Chloranthaceae, early-diverging eudicots and early-diverging monocots^{6,31,39}, as also implied by our scenario (Fig. 4). Many angiosperms in these Aptian–Albian floras and the few known older ones had simple flowers^{6,37–39}, which both the present and previous analyses^{18,20} interpret as secondarily reduced. However,

Table 1 | Matrix of all pairwise correlations tested among binary floral traits.

	100_A	102_B	201_A	201_C	230_A	231_B	232_C	234_A	204_A	207_A	301_C	330_A	331_B	332_C	305_A	311_B	312_A	313_B	401_C	400_A	403_A	411_B
100_A. Functional sex of flowers	.	0.16	0.97	1	0.59	0.04	0.17	1	1	0.99	0.56	0	0.89	0.37	0.04	0.3	0.05	0.59	0.09	0.19	0.97	1
102_B. Ovary position	0	.	0.56	0.27	0.98	0.27	0.4	0.04	0.8	0.97	0.05	0.12	0.3	0.44	0.68	1	0.14	0.03	0.59	0.06	1	1
201_A. Perianth presence	Inf	0	.	1	1	1	1	0.99	0.92	1	0.78	1	1	0.02	1	1	0.92	0.8	0.23	0.61	0.05	
201_C. Nr of perianth parts	2.1	0.09	Inf	.	0	1	1	1	0.43	1	1	0.05	1	0.74	1	0.99	0.24	1	1	1	1	
230_A. Perianth phyllotaxis	0.08	Inf	0.01	Inf	.	0.92	1	0.95	1	0.42	1	1	0.99	0.01	1	0.39	1	0.89	1	1	1	0.67
231_B. Nr of perianth whorls	0	0.02	0	Inf	4.19	.	0.91	1	1	0.49	0.58	1	0.98	0.97	1	0.7	0.89	0.99	0.95	0.94	1	1
232_C. Perianth merism	0	0.08	0	Inf	0	8.39	.	0.5	0.99	0.19	0.83	0.95	1	1	0.13	0.91	0.85	0.82	0.87	0.8	1	0.08
234_A. Perianth differentiation	Inf	0	Inf	Inf	Inf	0.03	.	1	1	0.72	0.76	1	0.86	0.25	0.98	0.07	0.76	0.06	0.92	1	1	
204_A. Fusion of perianth	0	0	2.1	0.73	Inf	Inf	0.04	Inf	.	0.89	1	0.88	0.73	0.45	0.09	0.87	1	0.41	0.99	0.99	0.99	1
207_A. Symmetry of perianth	1.4	0.09	0.11	0.01	0.01	0.73	Inf	0.03	0.05	.	0.28	0.35	0.88	0.14	0.06	0.71	0.13	1	0.51	0	0.84	0
301_C. Nr of fertile stamens	0	0	0	Inf	16.77	0.1	0	0	Inf	0.01	.	0.92	1	0.99	0.57	0.68	0.65	0.99	1	0.81	1	0
330_A. Androecium structural phyllotaxis	0.01	0.01	0	Inf	Inf	Inf	0	8.39	Inf	0.07	8.39	.	0.99	0.98	1	1	0.89	1	0.88	1	0.99	1
331_B. Nr of androecium structural whorls	Inf	0	0	Inf	8.39	Inf	0.05	0.08	0.26	0.03	Inf	0.26	.	1.01	1	0.97	0.99	0.75	0.94	0.76	0.97	0.96
332_C. Androecium structural merism	0	0	0	Inf	0.76	0.67	Inf	0.2	0.02	0.01	0.07	0.03	0	.	0.32	0.94	0.99	1	0.98	1	0.23	0.05
305_A. Filament	0	0	0.04	0.01	Inf	Inf	0.01	0	0	0.01	0.21	Inf	Inf	Inf	0.03	.	0.1	0.41	1	0.53	1	1
311_B. Anther orientation	0.01	Inf	Inf	0.15	Inf	Inf	Inf	0.21	0	0.01	Inf	Inf	Inf	Inf	0	.	0.99	0.91	0.68	0.16	0.47	0.23
312_A. Anther attachment	0.01	0	16.77	16.77	Inf	8.39	0.11	0	0	0	Inf	16.77	Inf	0.43	0.14	0.42	.	1	0.86	0.45	0.99	0.03
313_B. Anther dehiscence	Inf	0	0	0.01	5.59	0.25	0.03	Inf	0.03	5.59	0.06	0.23	0.07	0.12	Inf	Inf	Inf	.	0.89	1	0.99	0.86
401_C. Nr of structural carpels	0	0.01	0	0.08	0.03	1.86	0.37	0.01	16.77	0.06	Inf	0.36	0.08	1.52	1.52	Inf	Inf	0.05	.	0.85	1	0.09
400_A. Gynoecium phyllotaxis	8.39	0.2	0	Inf	Inf	Inf	0.03	Inf	16.77	16.77	0.08	Inf	16.77	Inf	Inf	Inf	0.05	Inf	Inf	.	1	1
403_A. Fusion of ovaries	Inf	8.39	0	0.11	Inf	Inf	0.01	0.04	Inf	0.33	1.52	16.77	1.12	0.03	Inf	4.19	Inf	Inf	Inf	Inf	.	0.45
411_B. Nr of ovules per functional carpel	Inf	Inf	0	0.22	0	0	0	0	0	0.01	0	0.01	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01

The upper part (above the diagonal) corresponds to maximum likelihood analyses and reports the cumulative Akaike weights of correlated models (supported when ≥ 0.95). The lower part (below the diagonal) corresponds to the reversible-jump Bayesian analyses and reports the Bayes Factor comparing dependent (correlated) to independent (uncorrelated) models (supported when ≥ 3 ; Inf = infinite, indicating no support for uncorrelated evolution). Highlighted cells correspond to strongly supported correlations. For all details and a discussion of these results, see Supplementary Data 2 and Supplementary Discussion. Nr, Number.

the record is consistent with our reconstruction in that late Aptian and Albian flowers with whorled and often trimerous phyllotaxis are more diverse than those with spiral phyllotaxis, and in that no fossils with the typical Pentapetalae pattern of five sepals and five petals are known until the latest Albian⁴⁰. Therefore, although there is a probable time lag in fossil preservation of the earliest angiosperm lineages, the sequence of origin of floral traits in the fossil record is largely consistent with our reconstructed initial stages of floral evolution.

The origin of the angiosperm flower remains among the most difficult and most important unresolved topics in evolutionary biology^{4,6–11}. The growing understanding of the distribution of floral traits in both fossil and extant taxa, and the availability of modern analytical tools will be crucial in this long-standing debate. Because our approach cannot reconstruct events that occurred on the stem lineage of angiosperms, our study does not address the origin of the flower directly, but it does provide a novel and detailed picture of the flower of the most recent ancestor of all living angiosperms as well as the earliest steps of the subsequent floral diversification. These results are a major step forward for understanding the origin of floral diversity and evolution in angiosperms as a whole. Progress in reconstructing the evolutionary steps that gave rise to the flower of the most recent common ancestor may require new fossil discoveries, especially along the stem lineage of angiosperms³¹, or new breakthroughs in evo-devo research¹⁴ and related emerging fields⁴¹.

Methods

Phylogenetic analyses. Ancestral state reconstruction using model-based methods requires a phylogenetic tree with branch lengths proportional to time (that is, a chronogram) or to the number of inferred molecular substitutions (that is, a phylogram). We preferred the first option because we did not want to assume a strict correlation of molecular and morphological evolutionary rates. The recent relaxed clock molecular dating analysis of Magallón *et al.*¹ was chosen as the starting point for this study because it was calibrated with the largest number (136) of well-justified fossil age constraints ever used at this scale, while at the same time including a very large number of terminal taxa (792), representing 63 orders (98%) and 372 families (86%) of angiosperms. We also reanalysed this data set in a number of alternative ways to evaluate the impact of various parameters of this dated tree on our analyses.

The A series of analyses refers to the original BEAST analyses of Magallón *et al.*¹, which provided a maximum clade credibility (MCC) tree, used in our parsimony and ML analyses, and a collection of 1,042 trees sampled from the

posterior stationary distribution, which we used for our Bayesian analyses of trait evolution. These trees, however, presented two drawbacks for our analyses. First, their topology had been heavily constrained according to the results of Soltis *et al.*¹⁶, and thus represented only one of the several alternatives for deep-level relationships in angiosperms. Second, the BEAST analyses had been conducted with a fixed topology, producing a collection of trees that differed in branch lengths (times) but not topology. Thus, integrating phylogenetic uncertainty in our Bayesian analyses of trait evolution was the primary motivation for reanalysing the data set in BEAST without fixing the topology.

The B series of analyses refers to the reanalysis of the data set of Magallón *et al.*¹ in BEAST 1.8 (ref. 42) without using any topological constraints (that is, topology estimated, not fixed), and with all other parameters equal (see below). These analyses produced trees with *Amborella* sister to Nymphaeales rather than to all other angiosperms, and with monocots sister to Chloranthaceae + Magnoliidae rather than to Ceratophyllaceae + Eudicotyledoneae (see Supplementary Discussion and Supplementary Fig. 1). Other relationships and divergence times were very similar to those found in the A series, but with some variation among trees of the posterior sample regarding the more weakly supported nodes.

The C series of analyses refers to the same setup as the B series, but with two topological constraints for deep-level angiosperm relationships: (1) *Amborella* sister to the rest of angiosperms; (2) Monocotyledoneae + Ceratophyllaceae + Eudicotyledoneae together forming a clade (excluding Chloranthaceae and Magnoliidae; Supplementary Fig. 1). These two constraints are supported by the majority of phylogenomic analyses based on complete plastid genomes^{17,43–45} and are consistent with the 17-gene analyses of Soltis *et al.*¹⁶. The results from the C series were very similar to those of the A and B series (see Supplementary Discussion).

The D and E series were set up with two alternative topological constraints for major clades of angiosperms suggested by recent nuclear phylotranscriptomic analyses (Supplementary Discussion and Supplementary Fig. 1). In the D series, we constrained Chloranthaceae, Magnoliidae, Ceratophyllaceae and Eudicotyledoneae to form a clade²³. In the E series, we constrained Chloranthaceae and Ceratophyllaceae to be sister taxa^{46,47}.

In addition, we tested the impact of the age of the angiosperms on our ancestral state reconstructions. The original analyses of Magallón *et al.*¹ included a narrow age constraint of 136–139.35 Ma on the crown-group age of angiosperms based on a quantitative analysis of the fossil record. The A200, B200, C200, D200 and E200 series refer to the exact same setups as the A, B, C, D and E series, but with this constraint removed, resulting in chronograms with crown angiosperms typically over 200 Ma old.

All new phylogenetic and molecular dating analyses were conducted with BEAST 1.8 (ref. 42) using the same settings, fossil calibrations and protocols as in the A series¹. For the B series, five independent Markov Chain Monte Carlo (MCMC) runs of different length (up to 20M generations) were conducted, for a total of ca. 71M generations (after discarding the first 2M generations from each run as burn-in). The posterior was resampled every 50K generations to produce a set of 1,412 trees used in the Bayesian trait analyses. For the C series, six runs were conducted for a total of ca. 85M generations, which were resampled every 50K generation to produce a set of 1,706 trees. For each of the D, E, B200, C200, D200 and E200 series of analyses, two runs were conducted for a total of 36M generations, which were resampled every 35K generation to produce sets of 1,028 trees. We note that the effective sample size for some parameters of these analyses



Figure 3 | Overview of confidence in ancestral state reconstructions across all traits (X axis), focal nodes (Y axis) and sets of trees (panels). Confidence scores on a three-star scale were attributed for each trait-node combination based on the cross-comparison of MP, ML and rjMCMC results and the lower bound of the rjMCMC credibility intervals (see Supplementary Discussion for details). A more detailed version of this figure with row and column captions is provided in Supplementary Data 1. Light = low confidence; dark = high confidence.

did not all reach 200 as recommended, suggesting that longer runs might be needed for accurate estimation of phylogenetic relationships and divergence times, consistent with the previous finding that this large data set is difficult to analyse with a Bayesian relaxed clock without fixing the topology¹. We argue that the posterior samples we obtained here are acceptable for the purpose of this study, because the goal of our reanalyses of the Magallón *et al.*¹ data set was to take into account and evaluate the impact of phylogenetic uncertainty on the results from the A series (the original trees from Magallón *et al.*¹, with fixed topology). As we report in detail in the Supplementary Discussion, the estimated general topology, divergence times and ancestral states were remarkably similar across tree series (Supplementary Data 1 and Supplementary Tables 1 and 2). However, we recommend caution with the use of these trees for purposes other than this study. The MCC tree from each BEAST analysis is provided as Supplementary Data 3–12.

Terminal taxa in the original molecular data set of Magallón *et al.*¹ were either species or genera, with different species sampled for different genes. For this study, we transformed the trees of hybrid terminal taxa into trees of species by choosing the species with the most genes sampled for each hybrid (genus-level) terminal taxon. This allowed us to produce trees of 792 species and prepare a matching data set of floral traits for exactly the same species, following a strict exemplar approach (see below). All of our trees also included six outgroup gymnosperm species. Because floral traits are not applicable outside angiosperms (unless controversial homology statements are made), these species were not included in our data set of floral traits and were pruned out of the trees before ancestral state reconstruction. Clade names in this paper follow APG IV⁴⁸ and the Angiosperm Phylogeny Website⁴⁹ for orders and families, and Cantino *et al.*⁵⁰ and Soltis *et al.*¹⁶ for all clades above order.

Data set of floral traits. We recorded 21 floral traits in 792 species of angiosperms using the collaborative database PROTEUS⁵¹. The floral traits were chosen and defined to be as broadly applicable as possible. For instance, we do not have a character for the number of petals in this data set, because not all angiosperms have petals and all petals are not necessarily homologous. Instead, we recorded the total number of perianth parts (sepals plus petals, or tepals). All characters are explained and justified in detail in the Supplementary Methods.

Floral traits were recorded from a diversity of published and online sources, including many focused morphological studies and a few personal observations. Each data record in PROTEUS is linked to an explicit source, which allowed us to cross-check, validate or correct many records following initial entry. In total, the data set presented here contains 13,444 floral trait data records obtained from 947 distinct sources. The complete list of records and linked sources (references) is available in Supplementary Data 13.

All primary characters used in data entry were transformed for analysis (discrete characters were simplified and continuous characters were discretized; see Supplementary Methods for justification and details of these transformations). Some characters were transformed in more than one way, leading to a final data matrix of 27 characters and 792 species (Supplementary Data 13). Data files were then exported from PROTEUS in appropriate formats for analysis.

We used a strict exemplar approach for scoring traits, which means that data were only scored for a species if we could confirm that they were observed in this species (that is, we did not use any general family descriptions or make any assumptions that all species of a genus share the same character states). The species were selected because of their inclusion in a recent molecular dating study¹. Thus, our sample is independent from the floral traits. While this approach is both

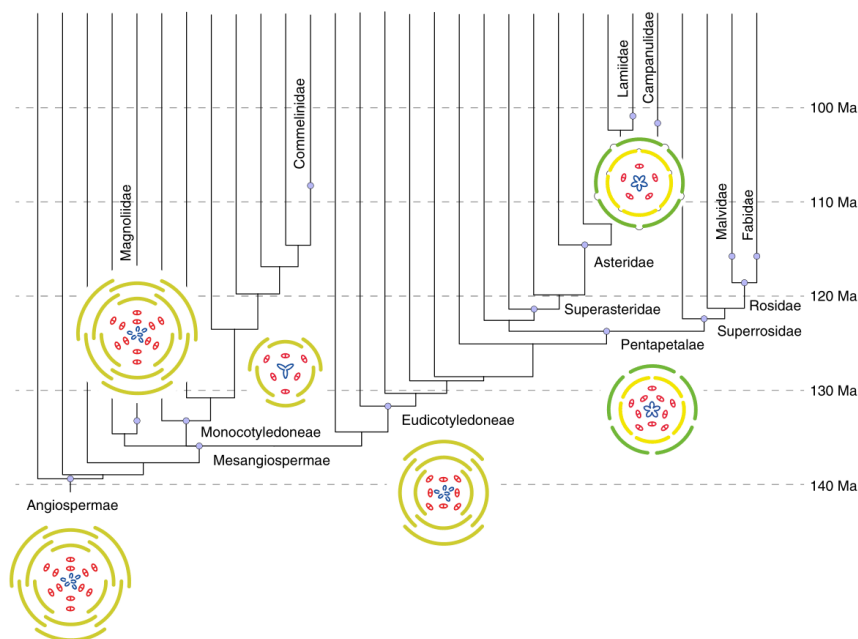


Figure 4 | Simplified scenario for the earliest phase of floral diversification as inferred from our analyses. Each floral diagram summarizes the main features of our reconstructed ancestors for key nodes of the tree (for details, see Supplementary Discussion and Supplementary Figs 2–7). This figure only depicts the presumed first 40 million years of floral evolution, without exhaustively representing every new morphology that arose during that time. The absolute timescale provided here corresponds to divergence time estimated with a narrow constraint on the maximum age of angiosperms¹; relaxing this constraint to reflect alternative studies that yielded older age estimates for angiosperms resulted in nearly identical ancestral reconstructions (see Supplementary Discussion). Note that there is uncertainty associated with some of these reconstructions (especially for Angiospermae, Magnoliidae and Eudicotyledoneae). Therefore, the scenario illustrated here is one of several plausible alternatives and should be taken with caution. Floral diagram colour code: light green = undifferentiated tepals; green = sepals; yellow = petals; red = stamens; blue = carpels.

desirable and suitable for the methods we used, we acknowledge that it implies that our data set does not represent the complete variation of floral traits across all angiosperms. Thus, our study was not designed to reconstruct the finer-scale evolution of flowers near the tips of the tree (for example, within orders), and our results remain conditional on future denser sampling of the angiosperm phylogeny. Our strict exemplar approach also means that data are missing for some traits in some species (total missing data: 27%, including cases of inapplicability). Because missing or inapplicable data are more or less evenly and haphazardly distributed across our tree, and species with such data are in effect pruned out in the ancestral reconstruction analyses, it is unlikely that missing data had a strong impact on our results.

Ancestral state reconstruction. Each floral trait was analysed for each series of trees (A, B, C, D, E, A200, B200, C200, D200, E200) using three complementary approaches⁵²: MP using the `ancestral.pars` function of the `phangorn` 2.0.2 package⁵³ in R⁵⁴, ML using the `rayDISC` function of the `corHMM` 1.18 package⁵⁵ in R⁵⁴, and a Bayesian rjMCMC approach^{56,57} using `BayesTraits` 2 (ref. 58). MP and ML reconstructions were conducted on the MCC tree from each BEAST analysis, whereas Bayesian rjMCMC analyses were conducted on collections of at least 1,000 trees sampled from the posterior stationary distribution from the BEAST analyses. Here, we focus on and report results for 15 key nodes in the phylogeny of angiosperms, corresponding to well-recognized major clades (including Angiospermae, Mesangiospermae, Magnoliidae, Monocotyledoneae, Eudicotyledoneae, Pentapetalae, Rosidae and Asteridae). However, graphical MP and ML reconstructions for the entire tree are available (Supplementary Data 14–23).

For each floral trait, we tested and compared at least two distinct Markov models of discrete character evolution in our ML analyses: the equal rates (ER) or Mk model⁵⁹, which assumes a single rate of transition among all possible states, and the all rates different (ARD) or `AsymmMk` model^{60,61}, which allows a distinct rate for each possible transition between two states. In addition, we tested two unidirectional models for all binary characters (UNI01 and UNI10: rates from 1 to

0 or 0 to 1, respectively, set to zero)^{52,62}, a symmetrical model for all multistate characters (SYM: rates equal for transitions between two given states), and three ordered models for all multistate characters derived from quantitative variables (ORD: rates between non-adjacent states set to zero; ORDSYM: symmetrical version; ORDER: single-rate version). Initial tests showed that for some characters, the prior on the root state could affect results in terms of both transition rates and ancestral states⁶². Therefore, we systematically tested both inferences using flat priors^{32,63} (equal probability for all states, the default option in most R packages) and a prior with root state frequencies same as equilibrium⁶⁴ (we denote such variants with the 'eq' suffix, for example, ARDeq is the implementation of the ARD model with equilibrium root prior), for all models except ER (equilibrium = equal frequencies) and the unidirectional models (root state implied by the model). Although the ARD model might seem more realistic than the more restrictive variants listed above, it may be very difficult to estimate all transition rates accurately, especially for multistate characters. Thus, we tested the fit of these models using the Akaike Information Criterion corrected for sample size, which allowed us to select the model that best fits the data while minimizing the number of parameters⁶⁵. We here report the ML results from the best-fit model.

Bayesian ancestral state reconstruction analyses allowed us to explore three sources of uncertainty not accounted for in ML analyses: transition rate uncertainty, phylogenetic uncertainty and dating uncertainty⁵⁷. In addition, the rjMCMC approach allowed us to explore model uncertainty⁵⁶. This approach is particularly useful where model space is very large, such as for multistate discrete characters (see Supplementary Methods). Each rjMCMC analysis was run in `BayesTraits` for 10M generations, sampling parameters and ancestral states for 15 key nodes every 100 generations, and starting with an exponential hyperprior with a mean on a uniform interval from 0 to 1. Apparent stationarity was checked in `Tracer` 1.6 (ref. 66). Discarding the first 1M generations as burn-in was sufficient for all analyses and effective sample size values were nearly always very high (above 200), except for a few particular traits characterized by frequent jumps of the chain between very different models.

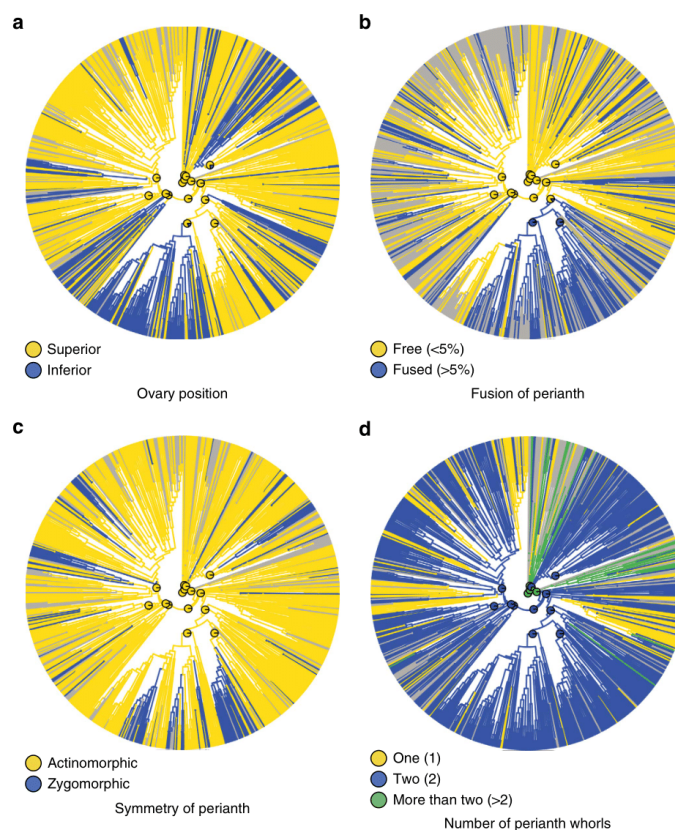


Figure 5 | Maximum likelihood ancestral state reconstructions of four representative floral characters. The pie charts at the centre of the figure indicate the proportional likelihoods for reconstructed ancestral states at 15 key nodes (here we optimized the characters on the maximum clade credibility tree from the C series; for complete results, see Supplementary Data 1 and Supplementary Data 14–23). Grey branches denote missing, inapplicable or polymorphic data. **(a)** Ovary position (character 102_B). **(b)** Fusion of perianth (character 204_A). **(c)** Symmetry of perianth (character 207_B). **(d)** Number of perianth whorls (character 231_A).

Here, we report the results from these three analyses at each focal node in the form of the most parsimonious state(s), the most likely state (that is, with highest marginal likelihood), and the state with highest mean probability, respectively (Supplementary Data 1). For the latter (Bayesian rjMCMC), we also report the 95% CI for the probability of the state. In several cases, these CIs are very wide, with probabilities ranging from ca. 0 to 1. Such intervals indicate strong uncertainty in ancestral state reconstructions, where MP and ML can be misleading in showing artificial precision and confidence in the reconstructed ancestral state. For this reason, we refer mostly to the rjMCMC results in this paper and call for caution in interpretation of our results where CIs are very wide. However, for most traits, nodes and trees, the three approaches reconstructed the same ancestral state and rjMCMC CIs were narrow (Supplementary Data 1 and Supplementary Discussion).

Correlation analyses. As flowers are highly complex and integrated structures, floral traits are unlikely to evolve independently from one another^{25–30}. Although our main goal was not to evaluate the level of morphological integration in flowers, it is possible that such correlations might impact ancestral state reconstructions. However, in contrast to recently developed multivariate approaches for continuous characters^{57–69}, no comparative method exists yet to account for the potential correlation of more than two discrete characters, unless a drastic simplification of model space is made²⁵. In addition, correlated models and analyses have typically been developed for binary characters^{56,60}. The stochastic mapping approach to correlation tests allows inclusion of multistate characters, but does not model character correlation and starts at the outset by reconstructing ancestral states

independently at all nodes⁷⁰; it was thus not relevant to our specific objective here. Therefore, we tested correlations among all possible pairs of binary floral traits in our data set. To do so, we first removed redundancies for multiple versions of the same character (Supplementary Methods), and then transformed all multistate characters into binary characters by maintaining the hypothesized ancestral state for the angiosperms as one state and pooling the remaining states as another (for example, for the number of perianth whorls, we analysed one-two whorls versus more than two whorls). We thus obtained a new set of 22 presumably independent characters and analysed all 231 pairwise correlations among these characters (Table 1). Given our observation that reconstructed ancestral states in the single-trait analyses were remarkably consistent across the 10 series of phylogenetic trees (see Supplementary Discussion), we conducted all of our correlation analyses using the C series of trees, which best reflects the current consensus on higher-level angiosperm phylogeny and allows us to take into account phylogenetic uncertainty.

As for our single-trait analyses, we used both an ML and a Bayesian rjMCMC approach to test for correlations and their impact on reconstructed ancestral states, using again the rayDISC function of corHMM 1.18 (ref. 55) in R⁵⁴ for ML analyses and BayesTraits 2 (ref. 58) for rjMCMC analyses. The ML approach allowed us to test the fit of a small set of combined Markov models (that is, with 4×4 Q matrices to model all possible transitions among the four possible combined states, excluding dual transitions), including correlated (dependent) and uncorrelated (independent) models⁶⁰. Specifically, for each character pair, we fitted four correlated models (ARDnodual, ARDnodualeq, differing only in the root state prior: see above; SYMnodual, SYMnodualeq) and three uncorrelated models

(ERnodual, UNCORRnodual, UNCORRnodualeq; UNCORRnodual corresponds to the most general, 4-parameter 'independent' model from ref. 56). Using Akaike Information Criterion corrected for sample size, we selected the best-fit model and compared the ancestral combined states reconstructed with those obtained in our single-trait analyses (Supplementary Data 2). As a measure of support for correlation, we report the cumulative Akaike weight of correlated models (Table 1). The rjMCMC approach allowed us to explore the vast space of the 21,146 possible Markov combined models for the evolution of two binary characters, sampling models according to their posterior probability⁵⁶, with settings as above (10M generations, sampling every 100 generations). As for single-trait analyses, the ancestral states reconstructed using this approach integrate over model, parameter, tree and dating uncertainty, as measured by the CIs associated with the probability (proportional likelihood) of each state (Supplementary Data 2). Support for correlation is here measured by the Bayes Factor comparing the dependent models to the independent models, rewritten as the ratio of the posterior to the prior odds of the two models⁵⁶: $BF_{DI} = [P(M_{D|D})/P(M_{I|D})]/[(21146 - 51)/51]$, where $P(M_{D|D})$ and $P(M_{I|D})$ are the sampling frequencies of dependent and independent models, respectively.

Data availability. Summary (MCC) BEAST trees are provided as Supplementary Data 3–12 and a complete list of morphological data records and references (extracted from PROTEUS) is provided as Supplementary Data 13. Additional trees and data files are available from the authors on request.

References

- Magallón, S., Gómez-Acevedo, S., Sánchez-Reyes, L. L. & Hernández-Hernández, T. A metacalibrated time-tree documents the early rise of flowering plant phylogenetic diversity. *New Phytol.* **207**, 437–453 (2015).
- Beaulieu, J. M., O'Meara, B. C., Crane, P. & Donoghue, M. J. Heterogeneous rates of molecular evolution and diversification could explain the Triassic age estimate for angiosperms. *Syst. Biol.* **64**, 869–878 (2015).
- Foster, C. S. P. *et al.* Evaluating the impact of genomic data and priors on Bayesian estimates of the angiosperm evolutionary timescale. *Syst. Biol.* **66**, 338–351 (2017).
- Doyle, J. A. Molecular and fossil evidence on the origin of angiosperms. *Annu. Rev. Earth Planet. Sci.* **40**, 301–326 (2012).
- Magallón, S., Hillu, K. W. & Quandt, D. Land plant evolutionary timeline: gene effects are secondary to fossil constraints in relaxed clock estimation of age and substitution rates. *Am. J. Bot.* **100**, 556–573 (2013).
- Friis, E. M., Crane, P. R. & Pedersen, K. R. *Early Flowers and Angiosperm Evolution* (Cambridge University Press, 2011).
- Bateman, R. M., Hilton, J. & Rudall, P. J. Morphological and molecular phylogenetic context of the angiosperms: contrasting the 'top-down' and 'bottom-up' approaches used to infer the likely characteristics of the first flowers. *J. Exp. Bot.* **57**, 3471–3503 (2006).
- Specht, C. D. & Bartlett, M. E. Flower evolution: the origin and subsequent diversification of the angiosperm flower. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* **40**, 217–243 (2009).
- Rudall, P. J. Identifying key features in the origin and early diversification of angiosperms. *Annu. Plant Rev.* **45**, 163–188 (2013).
- Doyle, J. A. Integrating molecular phylogenetic and paleobotanical evidence on origin of the flower. *Int. J. Plant Sci.* **169**, 816–843 (2008).
- Frohlich, M. W. & Chase, M. W. After a dozen years of progress the origin of angiosperms is still a great mystery. *Nature* **450**, 1184–1189 (2007).
- Crane, P. R., Friis, E. M. & Pedersen, K. R. The origin and early diversification of angiosperms. *Nature* **374**, 27–33 (1995).
- Theissen, G. & Melzer, R. Molecular mechanisms underlying origin and diversification of the angiosperm flower. *Ann. Bot.* **100**, 603–619 (2007).
- Moyroud, E. *et al.* A link between LEAFY and B-gene homologues in *Welwitschia mirabilis* sheds light on ancestral mechanisms prefiguring floral development. *New Phytol.* doi:10.1111/nph.14483 (2017).
- Qiu, Y.-L. *et al.* The earliest angiosperms: evidence from mitochondrial, plastid and nuclear genomes. *Nature* **402**, 404–407 (1999).
- Soltis, D. E. *et al.* Angiosperm phylogeny: 17 genes, 640 taxa. *Am. J. Bot.* **98**, 704–730 (2011).
- Moore, M. J., Bell, C. D., Soltis, P. S. & Soltis, D. E. Using plastid genome-scale data to resolve enigmatic relationships among basal angiosperms. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **104**, 19363–19368 (2007).
- Endress, P. K. & Doyle, J. A. Reconstructing the ancestral angiosperm flower and its initial specializations. *Am. J. Bot.* **96**, 22–66 (2009).
- Ronse De Craene, L. P., Soltis, P. S. & Soltis, D. E. Evolution of floral structures in basal angiosperms. *Int. J. Plant Sci.* **164**, S329–S363 (2003).
- Doyle, J. A. & Endress, P. K. In *Flowers on the Tree of Life* (eds Wannan, L. & Ronse De Craene, L. P.) 88–119 (Cambridge University Press, 2011).
- Anger, N., Fogliani, B., Scutt, C. P. & Gâtéblé, G. Dioecy in *Amborella trichopoda*: evidence for genetically based sex determination and its consequences for inferences of the breeding system in early angiosperms. *Ann. Bot.* **119**, 591–597 (2017).
- Endress, P. K. Evolutionary diversification of the flowers in angiosperms. *Am. J. Bot.* **98**, 370–396 (2011).
- Wickett, N. J. *et al.* Phylotranscriptomic analysis of the origin and early diversification of land plants. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**, E4859–E4868 (2014).
- Endress, P. K. & Doyle, J. A. Ancestral traits and specializations in the flowers of the basal grade of living angiosperms. *Taxon* **64**, 1093–1116 (2015).
- O'Meara, B. C. *et al.* Non-equilibrium dynamics and floral trait interactions shape extant angiosperm diversity. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B* **283**, 20152304 (2016).
- Chartier, M. *et al.* The floral morphospace—a modern comparative approach to study angiosperm evolution. *New Phytol.* **204**, 841–853 (2014).
- Chartier, M. *et al.* How (much) do flowers vary? Unbalanced disparity among flower functional modules and a mosaic pattern of morphospace occupation in the order Ericales. *Proc. R. Soc. Ser. B* **284**, 20170066 (2017).
- Smith, S. D. Pleiotropy and the evolution of floral integration. *New Phytol.* **209**, 80–85 (2016).
- Diggle, P. K. Modularity and intra-floral integration in metameric organisms: plants are more than the sum of their parts. *Philos. Trans. R. Soc. Ser. B* **369**, 20130253 (2014).
- Stebbins, G. Natural selection and the differentiation of angiosperm families. *Evolution* **5**, 299–324 (1951).
- Herendeen, P. S., Friis, E. M., Pedersen, K. R. & Crane, P. R. Palaeobotanical redux: revisiting the age of the angiosperms. *Nat. Plants* **3**, 17015 (2017).
- Schluter, D., Price, T., Mooers, A. O. & Ludwig, D. Likelihood of ancestor states in adaptive radiation. *Evolution* **51**, 1699–1711 (1997).
- Soltis, D. E., Chanderbali, A. S., Kim, S., Buzgo, M. & Soltis, P. S. The ABC model and its applicability to basal angiosperms. *Ann. Bot.* **100**, 155–163 (2007).
- Endress, P. K. Angiosperm floral evolution: morphological developmental framework. *Adv. Bot. Res.* **44**, 1–61 (2006).
- Endress, P. K. Development and evolution of extreme synorganization in angiosperm flowers and diversity: a comparison of Apocynaceae and Orchidaceae. *Ann. Bot.* **117**, 749–767 (2016).
- Endress, P. K. Floral phyllotaxis and floral evolution. *Bot. Jahrb. Syst.* **108**, 417–438 (1987).
- Friis, E. M., Pedersen, K. R. & Crane, P. R. Cretaceous angiosperm flowers: innovation and evolution in plant reproduction. *Palaeogeogr. Palaeoclimatol. Palaeoecol.* **232**, 251–293 (2006).
- Gomez, B., Daviero-Gomez, V., Coiffard, C., Martin-Closas, C. & Dilcher, D. L. *Montsechia*, an ancient aquatic angiosperm. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **112**, 10985–10988 (2015).
- Doyle, J. A. Recognising angiosperm clades in the Early Cretaceous fossil record. *Hist. Biol.* **27**, 414–429 (2015).
- Basinger, J. F. & Dilcher, D. L. Ancient bisexual flowers. *Science* **224**, 511–513 (1984).
- Murat, F., Armero, A., Pont, C., Klopp, C. & Salse, J. Reconstructing the genome of the most recent common ancestor of flowering plants. *Nat. Genet.* **49**, 490–496 (2017).
- Drummond, A. J., Suchard, M. A., Xie, D. & Rambaut, A. Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Mol. Biol. Evol.* **29**, 1969–1973 (2012).
- Jansen, R. K. *et al.* Analysis of 81 genes from 64 plastid genomes resolves relationships in angiosperms and identifies genome-scale evolutionary patterns. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **104**, 19369–19374 (2007).
- Moore, M. J., Soltis, P. S., Bell, C. D., Burleigh, J. G. & Soltis, D. E. Phylogenetic analysis of 83 plastid genes further resolves the early diversification of eudicots. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **107**, 4623–4628 (2010).
- Ruhfel, B. R., Gitzendanner, M. A., Soltis, P. S., Soltis, D. E. & Burleigh, J. G. From algae to angiosperms—inferring the phylogeny of green plants (Viridiplantae) from 360 plastid genomes. *BMC Evol. Biol.* **14**, 23 (2014).
- Zeng, L. *et al.* Resolution of deep angiosperm phylogeny using conserved nuclear genes and estimates of early divergence times. *Nat. Commun.* **5**, 4956 (2014).
- Doyle, J. A. & Endress, P. K. Integrating Early Cretaceous fossils into the phylogeny of living angiosperms: ANITA lines and relatives of Chloranthaceae. *Int. J. Plant Sci.* **175**, 555–600 (2014).
- APG IV. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Bot. J. Linn. Soc.* **181**, 1–20 (2016).
- Stevens, P. F. Angiosperm Phylogeny Website. Version 12, July 2012. Preprint at <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/> (2012).
- Cantino, P. D. *et al.* Towards a phylogenetic nomenclature of *Tracheophyta*. *Taxon* **56**, E1–E44 (2007).
- Sauquet, H. PROTEUS: A database for recording morphological data and creating NEXUS matrices, Version 1.26. Preprint at <http://eflower.myspecies.info/teproteus> (2016).

52. Sauquet, H. *et al.* Zygomorphy evolved from disymmetry in Fumarioideae (Papaveraceae, Ranunculales): new evidence from an expanded molecular phylogenetic framework. *Ann. Bot.* **115**, 895–914 (2015).
53. Schliep, K. P. phangorn: phylogenetic analysis in R. *Bioinformatics* **27**, 592–593 (2011).
54. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Preprint at <http://www.R-project.org/>, 2014
55. Beaulieu, J. M., O'Meara, B. C. & Donoghue, M. J. Identifying hidden rate changes in the evolution of a binary morphological character: the evolution of plant habit in campanulid angiosperms. *Syst. Biol.* **62**, 725–737 (2013).
56. Pagel, M. & Meade, A. Bayesian analysis of correlated evolution of discrete characters by reversible-jump Markov chain Monte Carlo. *Am. Nat.* **167**, 808–825 (2006).
57. Pagel, M., Meade, A. & Barker, D. Bayesian estimation of ancestral character states on phylogenies. *Syst. Biol.* **53**, 673–684 (2004).
58. Pagel, M. & Meade, A. BayesTraits V.2 (2013).
59. Lewis, P. O. A likelihood approach to estimating phylogeny from discrete morphological character data. *Syst. Biol.* **50**, 913–925 (2001).
60. Pagel, M. Detecting correlated evolution on phylogenies: A general method for the comparative analysis of discrete characters. *Proc. R. Soc. Ser. B* **255**, 37–45 (1994).
61. Maddison, W. P. & Maddison, D. R. Mesquite: a modular system for evolutionary analysis, Version 3.03. Preprint at <http://mesquiteproject.org> (2015).
62. Goldberg, E. E. & Igić, B. On phylogenetic tests of irreversible evolution. *Evolution* **62**, 2727–2741 (2008).
63. Pagel, M. The maximum likelihood approach to reconstructing ancestral character states of discrete characters on phylogenies. *Syst. Biol.* **48**, 612–622 (1999).
64. Maddison, W. P., Midford, P. E. & Otto, S. P. Estimating a binary character's effect on speciation and extinction. *Syst. Biol.* **56**, 701–710 (2007).
65. Posada, D. & Buckley, T. R. Model selection and model averaging in phylogenetics: advantages of Akaike Information Criterion and Bayesian approaches over likelihood ratio tests. *Syst. Biol.* **53**, 793–808 (2004).
66. Rambaut, A., Suchard, M. A., Xie, D. & Drummond, A. J. Tracer v.1.6. Preprint at <http://beast.bio.ed.ac.uk/Tracer> (2014).
67. Adams, D. C. & Felice, R. N. Assessing trait covariation and morphological integration on phylogenies using evolutionary covariance matrices. *PLoS ONE* **9**, e94335 (2014).
68. Bartoszek, K., Pienaar, J., Mostad, P., Andersson, S. & Hansen, T. F. A phylogenetic comparative method for studying multivariate adaptation. *J. Theor. Biol.* **314**, 204–215 (2012).
69. Clavel, J., Escarguel, G. & Merceron, G. mvMORPH: an R package for fitting multivariate evolutionary models to morphometric data. *Methods Ecol. Evol.* **6**, 1311–1319 (2015).
70. Huelsenbeck, J. P., Nielsen, R. & Bollback, J. P. Stochastic mapping of morphological characters. *Syst. Biol.* **52**, 131–158 (2003).

Acknowledgements

A large part of the floral data set presented here was assembled during the eFLOWER Summer School held at the University of Vienna, 3–10 July 2013. We thank Ursula Schachner for help in organizing this event; Ralf Buchner for set-up of the eFLOWER

server; and Purificación López-García, Susanne Renner and Erik Smets for critical input on an earlier draft of this paper. The Faculty of Life Sciences and the Key Research Area 'Patterns and Processes of Plant Evolution and Ecology' of the University of Vienna, and Agence Nationale de la Recherche grant ANR-12-JVS7-0015-01 (MAGNIPHY) to H.S. provided support for the Summer School and continued development of the eFLOWER project. Additional support was obtained from the Austrian Science Fund (FWF; grant P 25077-B16 to J.S.). Open access funding was provided by the University of Vienna.

Author contributions

H.S., M.v.B. and J.S. conceived and coordinated the study. H.S., M.v.B., E.B., E.B.M., K.B.-H., L.C., M.C., G.C., M.C., J.H.L.E.O., C.E., F.J., T.H., R.H., S.A.L., S.L., J.A.L., J.M., S.N., S.S., C.P., E.R., P.d.S., K.S., A.S., Y.S., G.F.T., A.W.-S.L. and J.S. compiled the floral data set. S.M. provided phylogenetic trees and the molecular data set. H.S. conducted all analyses. C.S.P.F. helped with continuous traits. R.C., A.H. and S.P. built the 3D model of the reconstructed ancestral flower. S.M., J.A.D. and P.K.E. were important contributors of ideas and data quality management. H.S. and J.S. wrote the first draft of the paper, with subsequent contributions from most coauthors.

Additional information

Supplementary Information accompanies this paper at <http://www.nature.com/naturecommunications>

Competing interests: The authors declare no competing financial interests.

Reprints and permission information is available online at <http://npg.nature.com/reprintsandpermissions/>

How to cite this article: Sauquet, H. *et al.* The ancestral flower of angiosperms and its early diversification. *Nat. Commun.* **8**, 16047 doi: 10.1038/ncomms16047 (2017).

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

© The Author(s) 2017

ANNEXES AU CHAPITRE 1

S1. TAXONOMIC SAMPLING.

List of species included in the phylogenetic analyses, with GenBank accession of the sequences used. Information on family and order is given for each species.

Order	Family	Species	<i>matk</i>	<i>rbcl</i>	<i>trnL</i>	<i>ndhF</i>
Acorales	Acoraceae	<i>Acorus calamus</i>	AJ879453	AJ879453	AY054742	AJ879453
Alismatales	Araceae	<i>Orontium aquaticum</i>	AF543744	AJ005632	AY145338	HQ901554
Amborellales	Amborellaceae	<i>Amborella trichopoda</i>	AF543721	L12628	AY145324	AF235046
Austrobaileyales	Austrobaileyaceae	<i>Austrobaileya scandens</i>	DQ182344	L12632	AY145326	AF238052
Berberidopsidales	Aextoxicaceae	<i>Aextoxicon punctatum</i>	AF543720	X83986	AY145362	
Buxales	Buxaceae	<i>Buxus microphylla</i>	EF380351	EF380351	EF380351	EF380351
Canellales	Canellaceae	<i>Canella winterana</i>	AF543731	AJ131928	AY004152	AY218191
Caryophyllales	Plumbaginaceae	<i>Plumbago auriculata</i>	EU002187	EU002283	JF831319	EU002252
Ceratophyllales	Ceratophyllaceae	<i>Ceratophyllum demersum</i>	AF543732	D89473	AY145335	AF130232
Chloranthales	Chloranthaceae	<i>Hedyosmum arborescens</i>	DQ401339	L12649	AY236750	DQ356470
Dilleniales	Dilleniaceae	<i>Tetracera asiatica</i>	AY042665	AJ235796	FJ626574	AJ236277
Gunnerales	Gunneraceae	<i>Gunnera monoica</i>		AF307918	AB248596	
Laurales	Calycanthaceae	<i>Calycanthus floridus</i>	AF543730	L14291	AY145349	AF123802
Liliales	Liliaceae	<i>Lilium superbum</i>	HQ180873	AB034926		AY007655
Magnoliales	Magnoliaceae	<i>Magnolia grandiflora</i>	AF548640	AF119180	AY009064	AB623373
Nymphaeales	Nymphaeaceae	<i>Nymphaea alba</i>	AJ627251	AJ627251	AJ627251	AJ627251
Piperales	Saururaceae	<i>Saururus cernuus</i>	AF543749	L14294	AF332970	EU519644
Proteales	Nelumbonaceae	<i>Nelumbo nucifera</i>	FJ626531	FJ626615	FJ626571	GQ997564
Proteales	Platanaceae	<i>Platanus occidentalis</i>	AF543747	L01943	AY145358	EU642681
Proteales	Proteaceae	<i>Protea cynaroides</i>	EU169658	DQ875837	AJ698243+A J698150	
Proteales	Sabiaceae	<i>Meliosma veitchiorum</i>	FJ626530	AF206793	FJ626570	
Proteales	Sabiaceae	<i>Sabia swinhoei</i>	FJ626532	FJ626616	FJ626572	AJ236276
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Achlys triphylla</i>	AB069825	L75868	KM980538	AY145158
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis bealei</i>	DQ478617	FJ449858	FJ626558	JN0517333
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis japonica</i>	AB038184	EF173672	AM397156	KU705871
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis thunbergii</i>	AB069827	AF139878	FJ626551	KR075584
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis vulgaris</i>	KJ746120	KR075634	KF718350	KC575541
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Bongardia chrysogonum</i>	AB069840	L75870		AY145157
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Caulophyllum thalictroides</i>	AB069831	AF190442	FJ626552	
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Diphylleia cymosa</i>	DQ478620	L75866	FJ626553	AY1451541
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Dysosma aurantiocaulis</i>	KC539358	KC539397	KT290802	
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Epimedium grandiflorum</i>	JN010335		AY362433	

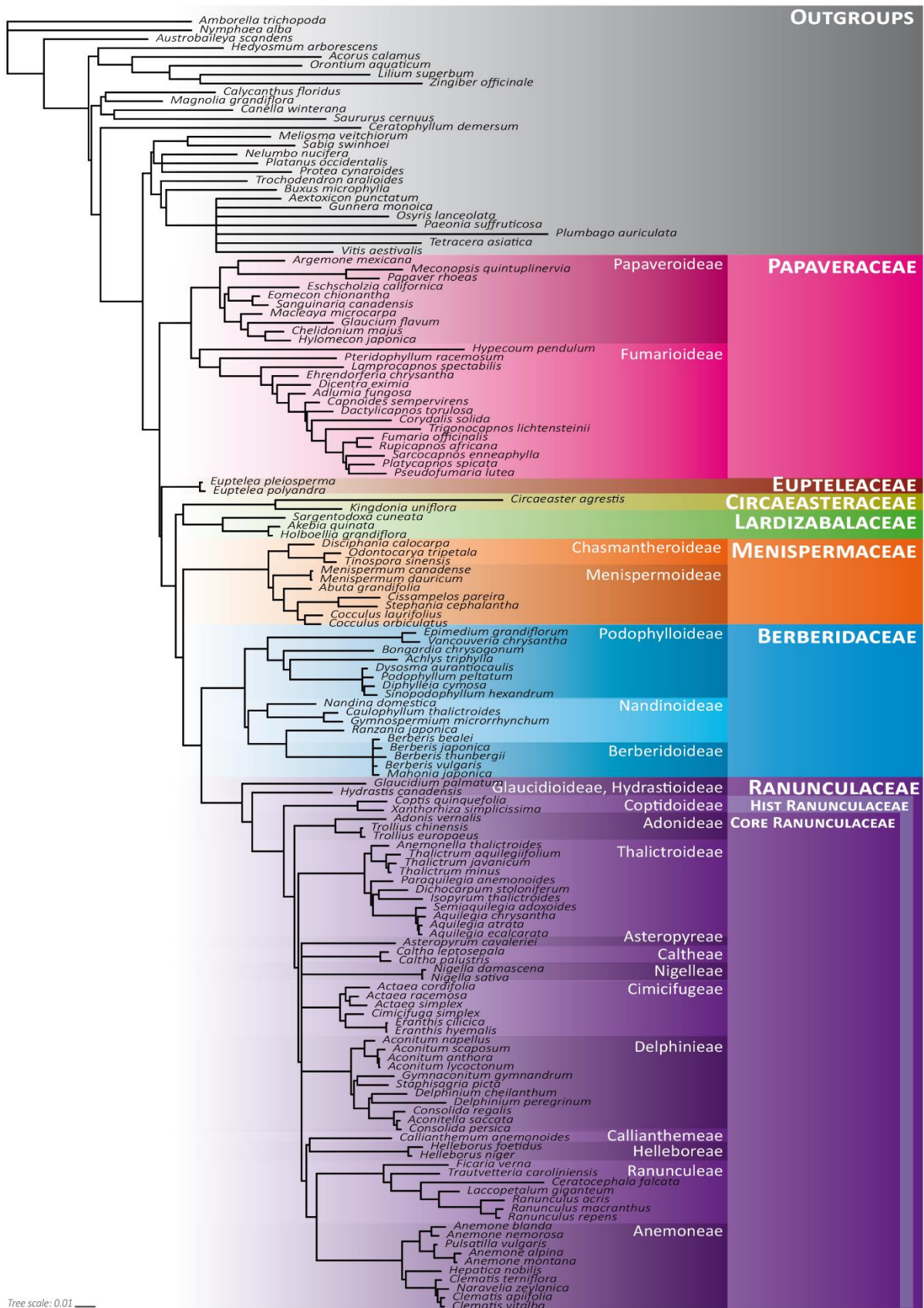
Order	Family	Species	matk	rbcl	trnL	ndhF
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Gymnospermium microrrhynchum</i>	AB069833	EF173671	FJ626556	AY1451613
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Nandina domestica</i>	AB069830	DQ923117	AF335295	AY145148
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Podophyllum peltatum</i>	AB069843	AF093716	AM397157	AY14515510
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Ranzania japonica</i>	AB069829	L75853		AY145150
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Sinopodophyllum hexandrum</i>	DQ478616	AF079455	AF325905	AY145153
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Vancouveria chrysantha</i>	JN010353	DQ923616	JN975678	
Ranunculales	Circaeasteraceae	<i>Circaeaster agrestis</i>	NC035872	NC035872	AF335298	NC035872
Ranunculales	Circaeasteraceae	<i>Kingdonia uniflora</i>	FJ626519	AF093719	DQ185598	
Ranunculales	Eupteleaceae	<i>Euptelea pleiosperma</i>	NC029429	NC029429	AF335296	NC029429
Ranunculales	Eupteleaceae	<i>Euptelea polyandra</i>	DQ401348	L12645	FJ626568	JN051737
Ranunculales	Lardizabalaceae	<i>Akebia quinata</i>	AF542587	L12627	AF335297	AY14514310
Ranunculales	Lardizabalaceae	<i>Holboellia grandiflora</i>	FJ626513	AF398181	AF335290	
Ranunculales	Lardizabalaceae	<i>Sargentodoxa cuneata</i>	DQ401351	AF093731	AF335301	JN0517341
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Abuta grandifolia</i>	KM364768	DQ099443	KX384107	EF624258
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cissampelos pareira</i>	EF143858	FJ026474	EF143889	JN0517033
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cocculus laurifolius</i>	AF542588	JN051677	EF143890	EF624286
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cocculus orbiculatus</i>	EF143860	FJ026477	EF143891	EF6242871
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Disciphania calocarpa</i>	KX384068		KX384131	KX384099
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Menispermum canadense</i>	GU266604	AF190437	JN051771	EF624311
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Menispermum dauricum</i>	DQ478613	AF190436	AF335293	EF6243121
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Odontocarya tripetala</i>	JN051837	HQ260789	JN0517723	EF6243161
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Stephania cephalantha</i>	EF143872	JN051691	EF143904	JN0517223
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Tinospora sinensis</i>	EF143855	FJ626602	EF143886	KX384105
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Adlumia fungosa</i>	KM364791	KM364740	HE603352	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Argemone mexicana</i>	GQ434281	U86621	AY328248	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Capnoides sempervirens</i>	KP715386	KM212113	HE603351	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Chelidonium majus</i>	KP715387	HM849887	KP764722+K P764732	KU196962
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Corydalis solida</i>	KP715392	KM360733	KP764724+K P764734	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Dactylicapnos torulosa</i>	KP715394	KX272437	KP764725+K P764735	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Dicentra eximia</i>	DQ182345	L37917	AY145361	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Ehrendorferia chrysantha</i>	AF465292		KP764727+K P764737	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Eomecon chionantha</i>	FJ626521	FJ626610	FJ626562	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Eschscholzia californica</i>	KP715395	HM849984	KP764728+K P764738	KU196963
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Fumaria officinalis</i>	JN895721	JN893098	HE603327	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Glaucium flavum</i>	JN895979	U86626		
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Hylomecon japonica</i>	FJ626522	FJ626611	FJ626563	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Hypecoum pendulum</i>	KP715398	KX282817	KP764731+K P764741	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Lamprocapnos spectabilis</i>	KP715400	DQ912901	AY328204	AF130234
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Macleaya microcarpa</i>	FJ626523	FJ626612	FJ626564	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Meconopsis quintuplinervia</i>	FJ626524	FJ626613	FJ626565	JX087831

Order	Family	Species	matk	rbcl	trnL	ndhF
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Papaver rhoeas</i>	KP715401	HM850230	AY328240	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Platycapnos spicata</i>	KP715402		HE603342	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Pseudofumaria lutea</i>	KP715404	KM364763	HE603343	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Pteridophyllum racemosum</i>	FJ626526	U86631	FJ626567	JN051736
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Rupicapnos africana</i>	KP715405	KM364764	HE603325	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Sanguinaria canadensis</i>	DQ401350	HQ590259		
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Sarcocapnos enneaphylla</i>	KP715406	KM364765	HE603337	
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Trigonocapnos lichtensteinii</i>	KM364829	AM234981	HE603346	
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitella saccata</i>	JF331750		JF331683	
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum anthora</i>	KU213012			KU196910
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum lycoctonum</i>	KU213013		GQ244533	KU196911
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum napellus</i>	KU213014	EU053898		KU196912
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum scaposum</i>	JF953039	JF940674	AY150246	
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Actaea cordifolia</i>	JQ033403	JQ033695	AB987688	KU196913
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Actaea racemosa</i>	KU213016	JQ033680	GQ409514	KU196914
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Actaea simplex</i>	KU213017	EU053908	EU186384	KU196915
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Adonis vernalis</i>	KU213018	KJ746304	AJ413302	KU196916
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone alpina</i>	KU213019	KF602168	HQ324009+E U285568	KU196917
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone blanda</i>	KU213020			KU196918
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone montana</i>	KU213023		EF597155	KU196921
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone nemorosa</i>	KU213024	JN893775	HM590237	KU196922
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemonella thalictroides</i>	KU213025	KM360948	KY697468	KU196923
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aquilegia atrata</i>	KU213026	FR865154		KU196924
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aquilegia chrysantha</i>	KU213027	JN796929		KU196925
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aquilegia ecalcarata</i>	KU213028	AY954495	EF437096	KU196926
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Asteropyrum cavaleriei</i>	KU213029	AF079453	FJ626537	KU196927
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Callianthemum anemonoides</i>	KU213030		AY365364	KU196928
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Caltha leptosepala</i>	KU213031	KU662946	AY365370	KU196929
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Caltha palustris</i>	KU213032	FJ626581	FJ626540	KU196930
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ceratocephala falcata</i>	KU213033			KU196931
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Clematis apiifolia</i>	KU213034	KU853440		KU196932
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Clematis terniflora</i>	KU213035	GU135275	KJ417946	KU196933
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Clematis vitalba</i>	KU213036	JN892899	KY697409	KU196934
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Consolida persica</i>		JF331673	JF331708	
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Consolida regalis</i>	KU213037	JF331671	JF331715	KU196935
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Coptis quinquefolia</i>	KU213038	AB163767	AB159525	KU196936
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Delphinium cheilanthum</i>			JN573597	KU196938
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Delphinium peregrinum</i>	JF331805		JF331740	
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Dichocarpum stoloniferum</i>	KU213041		KY235759	KU196939
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Eranthis cilicica</i>	KU213042		KY618914	KU196940
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Eranthis hyemalis</i>	KU213043	EU053912	JF505891	KU196941
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ficaria verna</i>	KU213044			KU196942
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Glaucidium palmatum</i>	AB069850	AF093723	EF437113	KU196943

Order	Family	Species	matk	rbcl	trnL	ndhF
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Gymnaconitum gymnandrum</i>	NC033341	NC033341	AY150253	NC033341
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Helleborus foetidus</i>	KU213046	JN892869	AJ413283	KU196944
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Helleborus niger</i>	KU213047	DQ099436	AJ413290	KU196945
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Hepatica nobilis</i>	KU213022	KU662957	AM268054	KU196920
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Hydrastis canadensis</i>	AB069849	AF093725	EF437112	AY1451464
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Isopyrum thalictroides</i>	KU213049	EF437144	EF437103	KU196947
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Laccopetalum giganteum</i>	DQ490058	EU053917		
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Naravelia zeylanica</i>	FJ626503	FJ626585	FJ626546	KU662928
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Nigella damascena</i>	KU213050	HM850201	AY150260	KU196948
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i>	KU213051	KU499880		KU196949
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Paraquilegia anemonoides</i>	KU213052		KT314182	KU196950
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Pulsatilla vulgaris</i>	KU213025	KM360948	KY697468	KU196923
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus acris</i>	AY954199	AY395557	HM590337	
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus macranthus</i>	DQ069586	DQ069502	DQ359689	NC008796
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus repens</i>	KU213054	HM850298	JQ041850	KU196952
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Semiaquilegia adoxoides</i>	EF437137	EF437147	EF437106	KU196953
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Staphisagria picta</i>	KU213056		JF331741	KU196954
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum aquilegifolium</i>	KU213057	KM361010	JX573438	KU196955
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum javanicum</i>	DQ478615	AY954496	EF437107	KU662937
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum minus</i>	KU213058	EU053923	JQ691517	KU196956
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trautvetteria caroliniensis</i>	KU213060	EU053925	FJ626550	KU196958
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trollius chinensis</i>	NC031849	NC031849	AH012572	NC031849
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trollius europaeus</i>	KU213062	JN893519	HQ440190	KU196960
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Xanthorrhiza simplicissima</i>	KU213063	L12669	AM397155	KU196961
Santanales	Santalaceae	<i>Osyris lanceolata</i>	EF464506	L11196		
Saxifragales	Paenioaceae	<i>Paeonia suffruticosa</i>	AF033593	AJ402982	FJ626573	
Trochodendrales	Trochodendraceae	<i>Trochodendron aralioides</i>	AF543751	L01958	AY145360	EU002269
Vitales	Vitaceae	<i>Vitis aestivalis</i>	NC029454	NC029454	EF179095	NC029454
Zingiberale	Zingiberaceae	<i>Zingiber officinale</i>	KU043465	KJ871871	HM567394	AY191221

S2. BAYESIAN UNCONSTRAINED CONSENSUS TREE.

Numbers above branches are posterior probabilities (PP). All nodes with PP values lower than 0.95 (our threshold value for good support) were collapsed. Subfamilies and tribes within Ranunculaceae are indicated on the right-hand side of the tree. (BER=Berberidaceae, CIR= Circaeasteraceae, EUP=Eupteleaceae, LAR=Lardizabalaceae, MEN=Menispermaceae, PAP=Papaveraceae, RAN=Ranunculaceae, HRAN=Historical Ranunculaceae, CRAN=Core Ranunculaceae).



S3. MORPHOLOGICAL MATRIX

Order	Family	Taxon \ Character	Function al sex	Perianth phylloaxis	Perianth symmetry	Number of perianth parts
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Achlys triphylla</i>	Bisexual	?	?	None
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis bealei</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis japonica</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis thunbergii</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis vulgaris</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Bongardia chrysogonum</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Caulophyllum thalictroides</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Diphylleia cymosa</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Dysosma aurantiocaulis</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Epimedium grandiflorum</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetric	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Gymnospermium microrrhynchum</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Nandina domestica</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Podophyllum peltatum</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Ranzania japonica</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Sinopodophyllum hexandrum</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Vancouveria chrysantha</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Circaeasteraceae	<i>Circaeaster agrestis</i>	Bisexual	Spiral	Actinomorphic	1-4
Ranunculales	Circaeasteraceae	<i>Kingdonia uniflora</i>	Bisexual	Spiral	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Eupteleaceae	<i>Euptelea pleiosperma</i>	Bisexual	?	?	None
Ranunculales	Eupteleaceae	<i>Euptelea polyandra</i>	Bisexual	?	?	None
Ranunculales	Lardizabaleaceae	<i>Akebia quinata</i>	Unisexual	Whorled	Actinomorphic	1-4
Ranunculales	Lardizabaleaceae	<i>Holboellia grandiflora</i>	Unisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Lardizabaleaceae	<i>Sargentodoxa cuneata</i>	Unisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Abuta grandifolia</i>	Unisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cissampelos pareira</i>	Unisexual	Whorled	Zygomorphic	1-4/5-10

Order	Family	Taxon \ Character	Function al sex	Perianth phyllotaxis	Perianth symmetry	Number of perianth parts
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cocculus laurifolius</i>	Unisexua I	Whorled	Actinomorph hic	≥11
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cocculus orbiculatus</i>	Unisexua I	Whorled	Actinomorph hic	≥11
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Disciphania calocarpa</i>	Unisexua I	Whorled	Actinomorph hic	5-10
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Menispermum canadense</i>	Unisexua I	Whorled	Actinomorph hic	5-10/11
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Menispermum dauricum</i>	Unisexua I	Whorled	Actinomorph hic	5-10/11
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Odontocarya tripetala</i>	Unisexua I	Whorled	Actinomorph hic	≥11
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Stephania cephalantha</i>	Unisexua I	Whorled	Actinomorph hic	1-4/5-10/11
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Tinospora sinensis</i>	Unisexua I	Whorled	Actinomorph hic	≥11
Acorales	Acoraceae	<i>Acorus calamus</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphi c	5-10
Berberidopsidales	Aextoxicaceae	<i>Aextoxicon punctatum</i>	Unisexua I	Whorled	Actinomorph hic	5-10/11
Amborellales	Amborellaceae	<i>Amborella trichopoda</i>	Unisexua I	Spiral	Actinomorph hic	5-10/11
Austrobaileyales	Austrobaileyaceae	<i>Austrobaileya scandens</i>	Bisexual Unisexua	Spiral	Actinomorph hic	≥11
Buxales	Buxaceae	<i>Buxus microphylla</i>	I	Whorled	Actinomorph hic	1-4/5-10
Laurales	Calycanthaceae	<i>Calycanthus floridus</i>	Bisexual	Spiral	Actinomorph hic	≥11
Canellales	Canellaceae	<i>Canella winterana</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorph hic	5-10
Ceratophyllales	Ceratophyllaceae	<i>Ceratophyllum demersum</i>	Unisexua I	?	? Actinomorph	None
Gunnerales	Gunneraceae	<i>Gunnera monoica</i>	I	Whorled	Actinomorph hic	None/1-4/5-10
Chloranthales	Chloranthaceae	<i>Hedyosmum arborescens</i>	Unisexua I	Whorled	Actinomorph hic	None/1-4
Liliales	Liliaceae	<i>Lilium superbum</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorph hic	5-10
Magnoliales	Magnoliaceae	<i>Magnolia grandiflora</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorph hic	5-10/11
Proteales	Sabiaceae	<i>Meliosma veitchiorum</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphi c	5-10
Proteales	Nelumbonaceae	<i>Nelumbo nucifera</i>	Bisexual	Spiral	Actinomorph hic	≥11
Nymphaeales	Nymphaeaceae	<i>Nymphaea alba</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorph hic	≥11
Alismatales	Araceae	<i>Orontium aquaticum</i>	Bisexual	Whorled	? Actinomorph	5-10
Santanales	Santalaceae	<i>Osyris lanceolata</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorph hic	1-4
Saxifragales	Paenioaceae	<i>Paeonia suffruticosa</i>	Bisexual Unisexua	Spiral	Actinomorph hic	5-10/11
Proteales	Platanaceae	<i>Platanus occidentalis</i>	I	Whorled	Actinomorph hic	5-10
Caryophyllales	Plumbaginaceae	<i>Plumbago auriculata</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorph hic	5-10

Order	Family	Taxon \ Character	Function al sex	Perianth phyllotaxis	Perianth symmetry	Number of perianth parts
Proteales	Proteaceae	<i>Protea cynaroides</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphi c	1-4
Proteales	Sabiaceae	<i>Sabia swinhoei</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorp hic	5-10
Piperales	Saururacea e	<i>Saururus cernuus</i>	Bisexual	?	? Actinomorp hic	None
Dilleniales	Dilleniaceae	<i>Tetracera asiatica</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorp hic	5-10
Trochoden drales	Trochodend raceae	<i>Trochodendron aralioides</i>	Bisexual Unisexua l	?	? Actinomorp hic	None
Vitales	Vitaceae	<i>Vitis aestivalis</i>	l	Whorled	Actinomorp hic	5-10
Zingiberale	Zingiberace ae	<i>Zingiber officinale</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphi c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Adlumia fungosa</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Argemone mexicana</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Capnoides sempervirens</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphi c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Chelidonium majus</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Corydalis solida</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphi c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Dactylicapnos torulosa</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Dicentra eximia</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Ehrendorferia chrysantha</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Eomecon chionantha</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Eschscholzia californica</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Fumaria officinalis</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphi c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Glaucium flavum</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Hylomecon japonica</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Hypecoum pendulum</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Lamprocapnos spectabilis</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Macleaya microcarpa</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorp hic	1-4
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Meconopsis quintuplinervia</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Papaver rhoeas</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetri c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Platycapnos spicata</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphi c	5-10
Ranuncul ales	Papaverace ae	<i>Pseudofumaria lutea</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphi c	5-10

Order	Family	Taxon \ Character	Function al sex	Perianth phyllotaxis	Perianth symmetry	Number of perianth parts
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Pteridophyllum racemosum</i>	Bisexual	Whorled	Dissymmetric	5-10
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Rupicapnos africana</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Sanguinaria canadensis</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Sarcocapnos enneaphylla</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Trigonocapnos lichtensteinii</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitella saccata</i>	Bisexual	Spiral	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum anthora</i>	Bisexual	Spiral	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum lycoctonum</i>	Bisexual	Spiral	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum napellus</i>	Bisexual	Spiral	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum scaposum</i>	Bisexual	Spiral	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Actaea cordifolia</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Actaea racemosa</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Actaea simplex</i>	Bisexual	?	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Adonis vernalis</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone alpina</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone blanda</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemonella thalictroides</i>	Bisexual	?	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone montana</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone nemorosa</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aquilegia atrata</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aquilegia chrysantha</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aquilegia ecalcarata</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Asteropyrum cavaleriei</i>	Bisexual	Spiral	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Callianthemum anemonoides</i>	Bisexual	?	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Caltha leptosepala</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Caltha palustris</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ceratocephala falcata</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10

Order	Family	Taxon \ Character	Function al sex	Perianth phyllotaxis	Perianth symmetry	Number of perianth parts
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Clematis apiifolia</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	1-4
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Clematis terniflora</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	1-4
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Clematis vitalba</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	1-4/5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Consolida persica</i>	Bisexual	Spiral	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Consolida regalis</i>	Bisexual	Spiral	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Coptis quinquefolia</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Delphinium cheilanthum</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Delphinium peregrinum</i>	Bisexual	Spiral	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Dichocarpum stoloniferum</i>	Bisexual	?	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Eranthis cilicica</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Eranthis hyemalis</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ficaria verna</i>	Bisexual	?	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Glaukidium palmatum</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	1-4
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Gymnaconitum gymnandrum</i>	Bisexual	Spiral	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Helleborus foetidus</i>	Bisexual	?	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Helleborus niger</i>	Bisexual	?	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Hepatica nobilis</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Hydrastis canadensis</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	1-4
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Isopyrum thalictroides</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Laccopetalum giganteum</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Naravelia zeylanica</i>	Bisexual	?	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Nigella damascena</i>	Bisexual	Spiral	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i>	Bisexual	?	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Paraquilegia anemonoides</i>	Bisexual	?	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Pulsatilla vulgaris</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus acris</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus macranthus</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11

Order	Family	Taxon \ Character	Functional sex	Perianth phyllotaxis	Perianth symmetry	Number of perianth parts
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus repens</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Semiaquilegia adoxoides</i>	Bisexual	?	Actinomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Staphisagria picta</i>	Bisexual	Whorled	Zygomorphic	5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum aquilegifolium</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	1-4/5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum javanicum</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	1-4
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum minus</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	1-4/5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trautvetteria caroliniensis</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	1-4/5-10
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trollius chinensis</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	≥11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trollius europaeus</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10/11
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Xanthorrhiza simplicissima</i>	Bisexual	Whorled	Actinomorphic	5-10

Order	Family	Taxon \ Character	Perianth merism	Number of perianth series	Perianth differentiation	Variability in the number of perianth parts
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Achlys triphylla</i>	?	?	?	?
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis bealei</i>	Trimerous	3	Undifferentiated	Constant
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis japonica</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis thunbergii</i>	Trimerous	3	Undifferentiated	Constant
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis vulgaris</i>	Trimerous	3	Undifferentiated	Constant
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Bongardia chrysogonum</i>	Trimerous	3	Differentiated	Variable
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Caulophyllum thalictroides</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Diphylleia cymosa</i>	Trimerous	3	Undifferentiated	Constant
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Dysosma aurantiocaulis</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Epimedium grandiflorum</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Gymnospermium microrrhynchum</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Nandina domestica</i>	Trimerous	3	Undifferentiated	Variable
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Podophyllum peltatum</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Ranzania japonica</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant

Order	Family	Taxon \ Character	Perianth merism	Number of perianth series	Perianth differentiation	Variability in the number of perianth parts
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Sinopodophyllum hexandrum</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Vancouveria chrysantha</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Circaeasteraceae	<i>Circaeaster agrestis</i>	?	1	Undifferentiated	Variable
Ranunculales	Circaeasteraceae	<i>Kingdonia uniflora</i>	?	1	Differentiated	Variable
Ranunculales	Eupteleaceae	<i>Euptelea pleiosperma</i>	?	?	?	?
Ranunculales	Eupteleaceae	<i>Euptelea polyandra</i>	?	?	?	?
Ranunculales	Lardizabalaceae	<i>Akebia quinata</i>	Trimerous	1	Undifferentiated	Constant
Ranunculales	Lardizabalaceae	<i>Holboellia grandiflora</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Lardizabalaceae	<i>Sargentodoxa cuneata</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Abuta grandifolia</i>	Trimerous	2	Undifferentiated	Constant
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cissampelos pareira</i>	Trimerous	2	Differentiated	Constant
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cocculus laurifolius</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cocculus orbiculatus</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Disciphania calocarpa</i>	Trimerous	2	Differentiated	Variable
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Menispermum canadense</i>	Trimerous	3	Differentiated	Variable
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Menispermum dauricum</i>	Trimerous	3	Differentiated	Variable
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Odontocarya tripetala</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Stephania cephalantha</i>	Trimerous	3	Undifferentiated	Variable
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Tinospora sinensis</i>	Trimerous	3	Differentiated	Constant
Acorales	Acoraceae	<i>Acorus calamus</i>	Trimerous	2	Undifferentiated	Constant
Berberidopsidales	Aextoxicaceae	<i>Aextoxicon punctatum</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Constant
Amborellales	Amborellaceae	<i>Amborella trichopoda</i>	?	?	Undifferentiated	Variable
Austrobaiyales	Austrobaiyaceae	<i>Austrobaileya scandens</i>	?	?	Undifferentiated	Variable
Buxales	Buxaceae	<i>Buxus microphylla</i>	?	?	?	Variable
Laurales	Calycanthaceae	<i>Calycanthus floridus</i>	?	?	Undifferentiated	Variable
Canellales	Canellaceae	<i>Canella winterana</i>	Trimerous/ Pentamerous	2	Differentiated	Variable

Order	Family	Taxon \ Character	Perianth merism	Number of perianth series	Perianth differentiation	Variability in the number of perianth parts
Ceratophyllales	Ceratophyllaceae	<i>Ceratophyllum demersum</i>	?	?	?	?
Gunnerales	Gunneraceae	<i>Gunnera monoica</i>	Dimerous/Trimerous	1/2	Differentiated	Variable
Chloranthales	Chloranthaceae	<i>Hedyosmum arborescens</i>	Trimerous	1	Undifferentiated	Variable
Liliales	Liliaceae	<i>Lilium superbum</i>	Trimerous	2	Differentiated	Constant
Magnoliales	Magnoliaceae	<i>Magnolia grandiflora</i>	Trimerous	3	Undifferentiated	Variable
Proteales	Sabiaceae	<i>Meliosma veitchiorum</i>	Pentamerous	1	Differentiated	Constant
Proteales	Nelumbonaceae	<i>Nelumbo nucifera</i>	Dimerous	?	Undifferentiated/Differentiated	Variable
Nymphaeales	Nymphaeaceae	<i>Nymphaea alba</i>	?	3	Differentiated	Variable
Alismatales	Araceae	<i>Orontium aquaticum</i>	Trimerous	2	Undifferentiated	Variable
Santalales	Santalaceae	<i>Osyris lanceolata</i>	Trimerous	1	Undifferentiated	Constant
Saxifragales	Paenioaceae	<i>Paeonia suffruticosa</i>	?	?	Differentiated	Variable
Proteales	Platanaceae	<i>Platanus occidentalis</i>	Tetramerous	1/2	Differentiated	Variable
Caryophyllales	Plumbaginaceae	<i>Plumbago auriculata</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Variable
Proteales	Proteaceae	<i>Protea cynaroides</i>	Tetramerous	1	Undifferentiated	Constant
Proteales	Sabiaceae	<i>Sabia swinhoei</i>	Pentamerous	2	Undifferentiated	Constant
Piperales	Saururaceae	<i>Saururus cernuus</i>	?	?	?	?
Dilleniales	Dilleniaceae	<i>Tetracera asiatica</i>	Tetramerous	2	Differentiated	Constant
Trochodendrales	Trochodendraceae	<i>Trochodendron aralioides</i>	?	?	?	?
Vitales	Vitaceae	<i>Vitis aestivalis</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Constant
Zingiberales	Zingiberaceae	<i>Zingiber officinale</i>	Trimerous	2	Differentiated	Constant
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Adlumia fungosa</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Argemone mexicana</i>	Dimerous/Trimerous	3	Differentiated	Variable
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Capnoides sempervirens</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Chelidonium majus</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Corydalis solida</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Dactylicapnos torulosa</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant

Order	Family	Taxon \ Character	Perianth merism	Number of perianth series	Perianth differentiation	Variability in the number of perianth parts
Ranuncu	Papavera					
lales	ceae	<i>Dicentra eximia</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Ehrendorferia</i>				
lales	ceae	<i>chrysantha</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Eomecon</i>				
lales	ceae	<i>chionantha</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Eschscholzia</i>				
lales	ceae	<i>californica</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Fumaria</i>				
lales	ceae	<i>officinalis</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera					
lales	ceae	<i>Glaucium flavum</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Hylomecon</i>				
lales	ceae	<i>japonica</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Hypecoum</i>				
lales	ceae	<i>pendulum</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Lamprocapnos</i>				
lales	ceae	<i>spectabilis</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Macleaya</i>				
lales	ceae	<i>microcarpa</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Meconopsis</i>				
lales	ceae	<i>quintuplinervia</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera					
lales	ceae	<i>Papaver rhoeas</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Platycapnos</i>				
lales	ceae	<i>spicata</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Pseudofumaria</i>				
lales	ceae	<i>lutea</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Pteridophyllum</i>				
lales	ceae	<i>racemosum</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Rupicapnos</i>				
lales	ceae	<i>africana</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Sanguinaria</i>				
lales	ceae	<i>canadensis</i>	Dimerous	3	Differentiated	Variable
Ranuncu	Papavera	<i>Sarcocapnos</i>				
lales	ceae	<i>enneaphylla</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Papavera	<i>Trigonocapnos</i>				
lales	ceae	<i>lichtensteinii</i>	Dimerous	3	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Aconitella</i>				
lales	aceae	<i>saccata</i>	?	2	Differentiated	?
Ranuncu	Ranuncul	<i>Aconitum</i>				
lales	aceae	<i>anthora</i>	?	2	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Aconitum</i>				
lales	aceae	<i>lycoctonum</i>	?	2	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Aconitum</i>	Pentamero			
lales	aceae	<i>napellus</i>	us	2	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Aconitum</i>				
lales	aceae	<i>scaposum</i>	?	2	?	Constant
Ranuncu	Ranuncul		Pentamero			
lales	aceae	<i>Actaea cordifolia</i>	us	2	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Actaea</i>	Tetramerou			
lales	aceae	<i>racemosa</i>	s	2	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul		Tetramerou			
lales	aceae	<i>Actaea simplex</i>	s	2	Differentiated	Variable

Order	Family	Taxon \ Character	Perianth merism	Number of perianth series	Perianth differentiation	Variability in the number of perianth parts
Ranuncu	Ranuncul					
lales	aceae	<i>Adonis vernalis</i>	?	2	Differentiated	Variable
Ranuncu	Ranuncul				Undifferentiate	
lales	aceae	<i>Anemone alpina</i>	?	1	d	Variable
Ranuncu	Ranuncul				Undifferentiate	
lales	aceae	<i>Anemone blanda</i>	?	1	d	Variable
Ranuncu	Ranuncul	<i>Anemonella</i>			Undifferentiate	
lales	aceae	<i>thalictroides</i>	?	1	d	Variable
Ranuncu	Ranuncul	<i>Anemone</i>			Undifferentiate	
lales	aceae	<i>montana</i>	Trimerous	1	d	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Anemone</i>			Undifferentiate	
lales	aceae	<i>nemorosa</i>	Trimerous	1	d	Variable
Ranuncu	Ranuncul		Pentamero			
lales	aceae	<i>Aquilegia atrata</i>	us	2	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Aquilegia</i>	Pentamero			
lales	aceae	<i>chrysantha</i>	us	2	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Aquilegia</i>	Pentamero			
lales	aceae	<i>ecalcarata</i>	us	2	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Asteropyrum</i>	Pentamero			
lales	aceae	<i>cavaleriei</i>	us	2	Differentiated	Variable
Ranuncu	Ranuncul	<i>Callianthemum</i>				
lales	aceae	<i>anemonoides</i>	?	2	Differentiated	Variable
Ranuncu	Ranuncul	<i>Caltha</i>			Undifferentiate	
lales	aceae	<i>leptosepala</i>	?	2	d	Variable
Ranuncu	Ranuncul		Pentamero		Undifferentiate	
lales	aceae	<i>Caltha palustris</i>	us	1	d	Variable
Ranuncu	Ranuncul	<i>Ceratocephala</i>	Pentamero			
lales	aceae	<i>falcata</i>	us	2	Differentiated	Variable
Ranuncu	Ranuncul	<i>Clematis</i>	Tetramerou		Undifferentiate	
lales	aceae	<i>apiifolia</i>	s	1	d	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Clematis</i>	Tetramerou		Undifferentiate	
lales	aceae	<i>terniflora</i>	s	1	d	Constant
Ranuncu	Ranuncul		Tetramerou		Undifferentiate	
lales	aceae	<i>Clematis vitalba</i>	s	1	d	Variable
Ranuncu	Ranuncul	<i>Consolida</i>				
lales	aceae	<i>persica</i>	?	2	Differentiated	?
Ranuncu	Ranuncul		Pentamero			
lales	aceae	<i>Consolida regalis</i>	us	2	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Coptis</i>	Pentamero			
lales	aceae	<i>quinquefolia</i>	us	2	Differentiated	Variable
Ranuncu	Ranuncul	<i>Delphinium</i>				
lales	aceae	<i>cheilanthum</i>	?	2	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Delphinium</i>				
lales	aceae	<i>peregrinum</i>	?	2	Differentiated	?
Ranuncu	Ranuncul	<i>Dichocarpum</i>	Pentamero			
lales	aceae	<i>stoloniferum</i>	us	2	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul					
lales	aceae	<i>Eranthis cilicica</i>	Trimerous	2	Differentiated	Constant
Ranuncu	Ranuncul	<i>Eranthis</i>				
lales	aceae	<i>hyemalis</i>	Trimerous	2	Differentiated	Variable
Ranuncu	Ranuncul					
lales	aceae	<i>Ficaria verna</i>	?	2	Differentiated	Variable
Ranuncu	Ranuncul	<i>Glaucidium</i>			Undifferentiate	
lales	aceae	<i>palmatum</i>	Dimerous	2	d	Constant

Order	Family	Taxon \ Character	Perianth merism	Number of perianth series	Perianth differentiation	Variability in the number of perianth parts
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Gymnaconitum gymnandrum</i>	?	2	Differentiated	Constant
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Helleborus foetidus</i>	?	2	Differentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Helleborus niger</i>	?	2	Differentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Hepatica nobilis</i>	Trimerous	2	Undifferentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Hydrastis canadensis</i>	Dimerous	2	Undifferentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Isopyrum thalictroides</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Constant
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Laccopetalum giganteum</i>	Pentamerous	2	Undifferentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Naravelia zeylanica</i>	?	2	Differentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Nigella damascena</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Paraquilegia anemonoides</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Constant
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Pulsatilla vulgaris</i>	Trimerous	1	Undifferentiated	Constant
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus acris</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Constant
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus macranthus</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus repens</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Constant
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Semiaquilegia adoxoides</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Constant
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Staphisagria picta</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Constant
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum aquilegifolium</i>	?	1	Undifferentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum javanicum</i>	Tetramerous	1	Undifferentiated	Constant
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum minus</i>	Tetramerous	1	Undifferentiated	Constant
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trautvetteria caroliniensis</i>	?	1	Undifferentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trollius chinensis</i>	?	2	Differentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trollius europaeus</i>	?	2	Differentiated	Variable
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Xanthorhiza simplicissima</i>	Pentamerous	2	Differentiated	Constant

Order	Family	Taxon \ Character	Outer perianth aspect	Inner perianth aspect	Perianth parts fusion	Presence of spurs
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Achlys triphylla</i>	?	?	?	?
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis bealei</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis japonica</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis thunbergii</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis vulgaris</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Bongardia chrysogonum</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Caulophyllum thalictroides</i>	Sepaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Diphylleia cymosa</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Dysosma aurantiocaulis</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Epimedium grandiflorum</i>	Sepaloid/Petaloid	Petaloid	Free	Present
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Gymnospermium microrrhynchum</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Nandina domestica</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Podophyllum peltatum</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Ranzania japonica</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Sinopodophyllum hexandrum</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Vancouveria chrysantha</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Circaeasteraceae	<i>Circaeaster agrestis</i>	Sepaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Circaeasteraceae	<i>Kingdonia uniflora</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Eupteleaceae	<i>Euptelea pleiosperma</i>	?	?	?	?
Ranunculales	Eupteleaceae	<i>Euptelea polyandra</i>	?	?	?	?
Ranunculales	Lardizabaleaceae	<i>Akebia quinata</i>	Petaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Lardizabaleaceae	<i>Holboellia grandiflora</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Lardizabaleaceae	<i>Sargentodoxa cuneata</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Abuta grandifolia</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cissampelos pareira</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cocculus laurifolius</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cocculus orbiculatus</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent

Order	Family	Taxon \ Character	Outer perianth aspect	Inner perianth aspect	Perianth parts fusion	Presence of spurs
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Disciphania calocarpa</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Menispermum canadense</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Menispermum dauricum</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Odontocarya tripetala</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Stephania cephalantha</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Tinospora sinensis</i>	Sepaloid	Petaloid Strongly modified	Free	Absent
Acorales	Acoraceae	<i>Acorus calamus</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Berberidopsidales	Aextoxicaceae	<i>Aextoxicon punctatum</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Amborellales	Amborellaceae	<i>Amborella trichopoda</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Austrobaileyales	Austrobaileyaceae	<i>Austrobaileya scandens</i>	Sepaloid	?	Free	Absent
Buxales	Buxaceae	<i>Buxus microphylla</i>	?	?	?	Absent
Laurales	Calycanthaceae	<i>Calycanthus floridus</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Canellales	Canellaceae	<i>Canella winterana</i>	?	?	Fused	Absent
Ceratophyllales	Ceratophyllaceae	<i>Ceratophyllum demersum</i>	?	?	?	?
Gunnerales	Gunneraceae	<i>Gunnera monoica</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Chloranthales	Chloranthaceae	<i>Hedyosmum arborescens</i>	?	Petaloid	Free	Absent
Liliales	Liliaceae	<i>Lilium superbum</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Magnoliales	Magnoliaceae	<i>Magnolia grandiflora</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
		<i>Meliosma veitchiorum</i>	?	?	Free	Absent
Proteales	Sabiaceae					
	Nelumbonaceae	<i>Nelumbo nucifera</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Nymphaeales	Nymphaeaceae	<i>Nymphaea alba</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Alismatales	Araceae	<i>Orontium aquaticum</i>	Petaloid	?	Free	Absent
Santanales	Santalaceae	<i>Osyris lanceolata</i>	Sepaloid	?	Free	Absent
Saxifragales	Paenioaceae	<i>Paeonia suffruticosa</i>	Sepaloid	Strongly modified	Free	Absent
	Platanaceae					
Proteales		<i>Platanus occidentalis</i>	Sepaloid	Petaloid	Fused	Absent
Caryophyllales	Plumbaginaceae	<i>Plumbago auriculata</i>	Sepaloid	Petaloid	Fused	Absent
Proteales	Proteaceae	<i>Protea cynaroides</i>	Petaloid	?	Fused	Absent
Proteales	Sabiaceae	<i>Sabia swinhoei</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Piperales	Saururaceae	<i>Saururus cernuus</i>	?	?	?	Absent

Order	Family	Taxon \ Character	Outer perianth aspect	Inner perianth aspect	Perianth parts fusion	Presence of spurs
	Dilleniaceae					
Dilleniales	e	<i>Tetracera asiatica</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Trochodendrales	Trochodendraceae	<i>Trochodendron aralioides</i>	?	?	?	?
Vitales	Vitaceae	<i>Vitis aestivalis</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Zingiberale	Zingiberaceae	<i>Zingiber officinale</i>	Sepaloid	Petaloid	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Adlumia fungosa</i>	Sepaloid	Strongly modified	Fused	Absent/Present
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Argemone mexicana</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Capnoides sempervirens</i>	Sepaloid	Strongly modified	Free	Present
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Chelidonium majus</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Corydalis solida</i>	Sepaloid	Strongly modified	Fused	Present
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Dactylicapnos torulosa</i>	?	Strongly modified	Fused	Present
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Dicentra eximia</i>	?	Strongly modified	Fused	Present
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Ehrendorferia chrysantha</i>	?	Strongly modified	Fused	Present
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Eomecon chionantha</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Eschscholzia californica</i>	Sepaloid	Petaloid	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Fumaria officinalis</i>	Sepaloid	Strongly modified	Fused	Present
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Glaucium flavum</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Hylomecon japonica</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Hypecoum pendulum</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Lamprocapnos spectabilis</i>	?	Strongly modified	Fused	Present
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Macleaya microcarpa</i>	Sepaloid	Absent	Free	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Meconopsis quintuplinervia</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Papaver rhoeas</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Platycapnos spicata</i>	Sepaloid	Strongly modified	Fused	Present
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Pseudofumaria lutea</i>	Sepaloid	Strongly modified	Fused	Present
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Pteridophyllum racemosum</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Rupicapnos africana</i>	Sepaloid	Strongly modified	Fused	Present
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Sanguinaria canadensis</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent

Order	Family	Taxon \ Character	Outer perianth aspect	Inner perianth aspect	Perianth parts fusion	Presence of spurs
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Sarcocapnos enneaphylla</i>	Sepaloid	Strongly modified	Fused	Absent/Present
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Trigonocapnos lichtensteinii</i>	Sepaloid	Strongly modified	Fused	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitella saccata</i>	Petaloid	Strongly modified	Fused	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum anthora</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum lycoctonum</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum napellus</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum scaposum</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Actaea cordifolia</i>	Sepaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Actaea racemosa</i>	Sepaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Actaea simplex</i>	Sepaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Adonis vernalis</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone alpina</i>	Petaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone blanda</i>	Petaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemonella thalictroides</i>	Petaloid	?	Free	?
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone montana</i>	Petaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone nemorosa</i>	Petaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aquilegia atrata</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aquilegia chrysantha</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aquilegia ecalcarata</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Asteropyrum cavaleriei</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Callianthemum anemonoides</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Caltha leptosepala</i>	Petaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Caltha palustris</i>	Petaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ceratocephala falcata</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Clematis apiifolia</i>	Petaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Clematis terniflora</i>	Petaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Clematis vitalba</i>	Petaloid	?	Free	Absent

Order	Family	Taxon \ Character	Outer perianth aspect	Inner perianth aspect	Perianth parts fusion	Presence of spurs
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Consolida persica</i>	?	?	Fused	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Consolida regalis</i>	Petaloid	Strongly modified	Fused	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Coptis quinquefolia</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Delphinium cheilanthum</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Delphinium peregrinum</i>	?	?	?	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Dichocarpum stoloniferum</i>	Petaloid	Strongly modified	?	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Eranthis cilicica</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Eranthis hyemalis</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ficaria verna</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Glaucidium palmatum</i>	Petaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Gymnaconitum gymnantrum</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Present
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Helleborus foetidus</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Helleborus niger</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Hepatica nobilis</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Hydrastis canadensis</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Isopyrum thalictroides</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Laccopetalum giganteum</i>	Sepaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Naravelia zeylanica</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Nigella damascena</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Paraquilegia anemonoides</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Pulsatilla vulgaris</i>	Petaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus acris</i>	Sepaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus macranthus</i>	Sepaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus repens</i>	Sepaloid	Petaloid	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Semiaquilegia adoxoides</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Staphisagria picta</i>	Petaloid	Strongly modified	?	Present

Order	Family	Taxon \ Character	Outer perianth aspect	Inner perianth aspect	Perianth parts fusion	Presence of spurs
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum aquilegifolium</i>	Sepaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum javanicum</i>	Sepaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum minus</i>	Sepaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trautvetteria caroliniensis</i>	Sepaloid	?	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trollius chinensis</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trollius europaeus</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Xanthorrhiza simplicissima</i>	Petaloid	Strongly modified	Free	Absent

Order	Family	Taxon \ Character	Stamen number	Carpel number	Fusion of carpels	Position of nectaries
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Achlys triphylla</i>	7-12	1	Free	?
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis bealei</i>	0-6	1	?	Perianth
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis japonica</i>	0-6	1	?	Androecium
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis thunbergii</i>	0-6	1	?	Androecium
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Berberis vulgaris</i>	0-6	1	?	Androecium
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Bongardia chrysogonum</i>	0-6	1	?	Perianth
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Caulophyllum thalictroides</i>	0-6	1	?	Androecium
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Diphylleia cymosa</i>	0-6	1	?	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Dysosma aurantiocaulis</i>	0-6	1	?	?
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Epimedium grandiflorum</i>	0-6	1	?	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Gymnospermium microrrhynchum</i>	0-6	1	?	Receptacle
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Nandina domestica</i>	0-6	1	?	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Podophyllum peltatum</i>	13-49	1	?	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Ranzania japonica</i>	0-6	1	?	Perianth
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Sinopodophyllum hexandrum</i>	0-6	1	?	Absent
Ranunculales	Berberidaceae	<i>Vancouveria chrysantha</i>	0-6	1	?	Perianth
Ranunculales	Circaeasteraceae	<i>Circaeaster agrestis</i>	0-6	1	?	Absent
Ranunculales	Circaeasteraceae	<i>Kingdonia uniflora</i>	0-6	3-6/7-12	Free	Perianth

Order	Family	Taxon \ Character	Stamen number	Carpel number	Fusion of carpels	Position of nectaries
Ranunculales	Eupteleaceae	<i>Euptelea pleiosperma</i>	13-49	07/12/201 2	Free	Absent
Ranunculales	Eupteleaceae	<i>Euptelea polyandra</i>	13-49	07/12/201 2	Free	Absent
Ranunculales	Lardizabalaceae	<i>Akebia quinata</i>	0-6	3-6/7-12	Free	Absent
Ranunculales	Lardizabalaceae	<i>Holboellia grandiflora</i>	0-6	3-6	Free	Perianth
Ranunculales	Lardizabalaceae	<i>Sargentodoxa cuneata</i>	0-6	≥12	Free	Perianth
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Abuta grandifolia</i>	0-6	3-6	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cissampelos pareira</i>	0-6	1	?	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cocculus laurifolius</i>	7-12	3-6	Free	?
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Cocculus orbiculatus</i>	0-6	3-6	Free	?
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Disciphania calocarpa</i>	0-6	3-6	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Menispermum canadense</i>	13-49	02/03/200 6	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Menispermum dauricum</i>	13-49	02/03/200 6	Free	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Odontocarya tripetala</i>	0-6	3-6/7-12	Free	?
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Stephania cephalantha</i>	0-6	1	?	Absent
Ranunculales	Menispermaceae	<i>Tinospora sinensis</i>	0-6	3-6	Free	Absent
Acorales	Acoraceae	<i>Acorus calamus</i>	0-6	3-6	Fused	Absent
Berberidopsidales	Aextoxicaceae	<i>Aextoxicon punctatum</i>	0-6	1	?	Receptacle
Amborellales	Amborellaceae	<i>Amborella trichopoda</i>	13-49	7-12	Free	Absent
Austrobaileyales	Austrobaileyaceae	<i>Austrobaileya scandens</i>	7-12	07/12/201 2	Free	Absent
Buxales	Buxaceae	<i>Buxus microphylla</i>	0-6	3-6	Fused	Gynoecium
Laurales	Calycanthaceae	<i>Calycanthus floridus</i>	13-49	≥12	Free	Absent
Canellales	Canellaceae	<i>Canella winterana</i>	7-12	2	Fused	Androecium
Ceratophyllales	Ceratophyllaceae	<i>Ceratophyllum demersum</i>	0-6	1	?	Absent
Gunnerales	Gunneraceae	<i>Gunnera monoica</i>	0-6	2	Fused	Absent
Chloranthales	Chloranthaceae	<i>Hedyosmum arborescens</i>	0-6	1	?	Absent
Liliales	Liliaceae	<i>Lilium superbum</i>	0-6	3-6	Fused	Perianth
Magnoliales	Magnoliaceae	<i>Magnolia grandiflora</i>	≥50	≥12	Free	Gynoecium
Proteales	Sabiaceae	<i>Meliosma veitchiorum</i>	0-6	2	Fused	Receptacle
Proteales	Nelumbonaceae	<i>Nelumbo nucifera</i>	≥50	≥12	Free	Receptacle

Order	Family	Taxon \ Character	Stamen number	Carpel number	Fusion of carpels	Position of nectaries
Nymphaeales	Nymphaeaceae	<i>Nymphaea alba</i>	≥50	≥12	Fused	Absent
Alismatales	Araceae	<i>Orontium aquaticum</i>	0-6	1	?	Absent
Santanales	Santalaceae	<i>Osyris lanceolata</i>	0-6	1	?	Perianth
Saxifragales	Paenioaceae	<i>Paeonia suffruticosa</i>	≥50	3-6	Free	Receptacle
Proteales	Platanaceae	<i>Platanus occidentalis</i>	0-6	3-6/7-12	Free	Absent
Caryophyllales	Plumbaginaceae	<i>Plumbago auriculata</i>	0-6	1	?	Androecium
Proteales	Proteaceae	<i>Protea cynaroides</i>	0-6	1	?	Receptacle
Proteales	Sabiaceae	<i>Sabia swinhoei</i>	0-6	2	Fused	Receptacle
Piperales	Saururaceae	<i>Saururus cernuus</i>	0-6	3-6	Fused	Absent
Dilleniales	Dilleniaceae	<i>Tetracera asiatica</i>	13-49	1/2/3-6	Fused	Absent
Trochodendrales	Trochodendraceae	<i>Trochodendron aralioides</i>	≥50	≥12	Fused	Gynoecium
Vitales	Vitaceae	<i>Vitis aestivalis</i>	0-6	2	Fused	Receptacle
Zingiberales	Zingiberaceae	<i>Zingiber officinale</i>	0-6	3-6	Fused	Gynoecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Adlumia fungosa</i>	0-6	2	Fused	Androecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Argemone mexicana</i>	13-49	3-6	Fused	Androecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Capnoides sempervirens</i>	0-6	2	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Chelidonium majus</i>	13-49	2	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Corydalis solida</i>	0-6	2	Fused	Androecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Dactylicapnos torulosa</i>	0-6	2	Fused	Androecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Dicentra eximia</i>	0-6	2	Fused	Androecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Ehrendorferia chrysantha</i>	0-6	2	Fused	Androecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Eomecon chionantha</i>	≥50	≥12	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Eschscholzia californica</i>	13-49	2	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Fumaria officinalis</i>	0-6	2	Fused	Androecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Glaucium flavum</i>	≥50	≥12	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Hylomecon japonica</i>	≥50	≥12	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Hypocoum pendulum</i>	0-6	2	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Lamprocapnos spectabilis</i>	0-6	2	Fused	Androecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Macleaya microcarpa</i>	13-49	2	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Meconopsis quintuplinervia</i>	≥50	3-6/7-12	Fused	Absent

Order	Family	Taxon \ Character	Stamen number	Carpel number	Fusion of carpels	Position of nectaries
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Papaver rhoeas</i>	≥50	3-6/7-12	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Platycapnos spicata</i>	0-6	2	Fused	Androecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Pseudofumaria lutea</i>	0-6	2	Fused	Androecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Pteridophyllum racemosum</i>	0-6	2	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Rupicapnos africana</i>	0-6	2	Fused	Androecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Sanguinaria canadensis</i>	13-49	2	Fused	Absent
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Sarcocapnos enneaphylla</i>	0-6	2	Fused	Androecium
Ranunculales	Papaveraceae	<i>Trigonocapnos lichtensteinii</i>	0-6	2	Fused	Androecium
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitella saccata</i>	13-49	1	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum anthora</i>	13-49	3-6	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum lycoctonum</i>	13-49	02/03/2006	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum napellus</i>	13-49	3-6	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aconitum scaposum</i>	13-49	3-6	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Actaea cordifolia</i>	13-49	1	?	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Actaea racemosa</i>	≥50	1	?	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Actaea simplex</i>	13-49	3-6/7-12	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Adonis vernalis</i>	≥50	≥12	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone alpina</i>	13-49	≥12	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone blanda</i>	13-49	1	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemonella thalictroides</i>	13-49	?	?	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone montana</i>	≥50	≥12	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Anemone nemorosa</i>	≥50	≥12	Free	Gynoecium
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aquilegia atrata</i>	13-49	3-6	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aquilegia chrysantha</i>	≥50	3-6/7-12	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Aquilegia ecalcarata</i>	13-49	3-6	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Asteropyrum cavaleriei</i>	13-49	3-6/7-12	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Callianthemum anemonoides</i>	13-49	≥12	Free	Perianth

Order	Family	Taxon \ Character	Stamen number	Carpel number	Fusion of carpels	Position of nectaries
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Caltha leptosepala</i>	13-49	≥12	Free	?
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Caltha palustris</i>	13-49	≥12	Free	Gynoecium
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ceratocephala falcata</i>	7-12	≥12	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Clematis apiifolia</i>	13-49	3-6/7-12	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Clematis terniflora</i>	≥50	3-6/7-12	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Clematis vitalba</i>	≥50	≥12	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Consolida persica</i>	13-49	1	?	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Consolida regalis</i>	13-49	1	?	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Coptis quinquefolia</i>	13-49	07/12/201 2	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Delphinium cheilanthum</i>	13-49	3-6	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Delphinium peregrinum</i>	13-49	3-6	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Dichocarpum stoloniferum</i>	7-12/13-49	2	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Eranthis cilicica</i>	13-49	?	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Eranthis hyemalis</i>	13-49	?	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ficaria verna</i>	13-49	07/12/201 2	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Glaucidium palmatum</i>	≥50	2	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Gymnaconitum gymnandrum</i>	≥50	3-6/7-12	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Helleborus foetidus</i>	13-49	3-6	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Helleborus niger</i>	13-49	3-6/7-12	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Hepatica nobilis</i>	13-49	≥12	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Hydrastis canadensis</i>	≥50	≥12	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Isopyrum thalictroides</i>	13-49	1/2/3-6	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Laccopetalum giganteum</i>	≥50	≥12	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Naravelia zeylanica</i>	7-12	?	Free	?
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Nigella damascena</i>	13-49	3-6	Fused	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i>	13-49/≥50	3-6/7-12	Fused	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Paraquilegia anemonoides</i>	13-49	02/03/200 6	Free	Perianth

Order	Family	Taxon \ Character	Stamen number	Carpel number	Fusion of carpels	Position of nectaries
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Pulsatilla vulgaris</i>	13-49	≥12	Free	Androecium
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus acris</i>	13-49	≥12	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus macranthus</i>	≥50	≥12	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Ranunculus repens</i>	13-49	≥12	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Semiaquilegia adoxoides</i>	13-49	3-6	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Staphisagria picta</i>	13-49	3-6	?	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum aquilegifolium</i>	7-12/13-49	7-12	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum javanicum</i>	7-12/13-49	07/12/201 2	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Thalictrum minus</i>	13-49	3-6/7-12	Free	Absent
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trautvetteria caroliniensis</i>	≥50	≥12	Free	?
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trollius chinensis</i>	13-49	07/12/201 2	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Trollius europaeus</i>	13-49	07/12/201 2	Free	Perianth
Ranunculales	Ranunculaceae	<i>Xanthorhiza simplicissima</i>	7-12	07/12/201 2	?	Perianth

S4. SOURCES OF MORPHOLOGICAL DATA

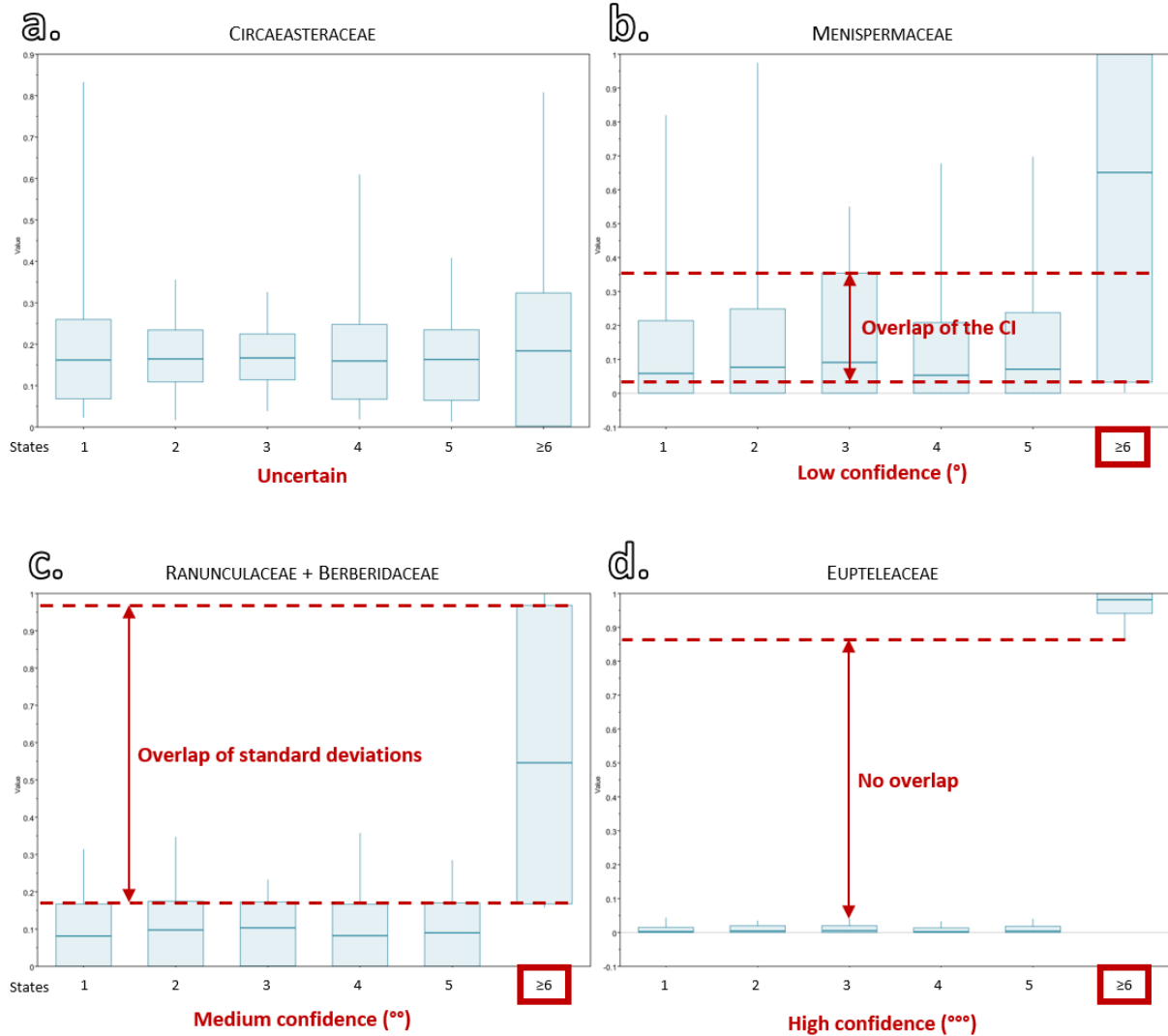
- Andrea López 2016 (personal observation)
Aydelotte & Diggle 1997 (AmJBot)
Backer & Bakhuizen van den Brink 1963 (book)
Baillon 1867-1869 (book)
Barton et al 1877 (book)
Becker et al 2005 (IJPS)
Blattner & Kadereit 1999 (PlantSystEvol)
Bonnier 1990 (book)
Boothroyd 1930 (AmJBot)
Boris Domenech (personal observation)
Bosch 1997 (book)
Bowers 1891 (BotGaz)
Buzgo & Endress 2000 (IJPS)
Buzgo 2001 (BJLS)
Cieslak 2004 (ActaSocBotPol)
Coste 1998 (book)
DeMaggio & Wilson 1986 (AmJBot)
Drummond & Hutchinson 1920 (BullMiscInf)
Duan 2009 (PIBiol)
Eklund et al 2004 (IJPS)
Encyclopedia of Life (website)
Endress & Igersheim 1997 (BJLS)
Endress & Igersheim 2000b (IJPS)
Endress 1986 (AMBG)
Endress 1989 (BotActa)
Endress 1994 (PlantSystEvol)
Endress 2001b (IJPS)
Endress 2004 (AustSystBot)
eol 2017 (website)
Erbar 2014 (PDE)
Erbar et al 1998 (Flora)
Feng & Lu 1998 (ActaBotSin)
Flora of Australia Online 2012 (website)
Flora of China (website)
Flora of Israel Online 2013 (website)
Flora of North America (website)
Flora of Pakistan (website)
Flora of USSR 1937 (book)
Flora of Zimbabwe 2015 (website)
Flora Zambesiaca 2013 (website)
Flore Alpes (website)
Flore virtuelle d'Orsay (website)
Florian Jabbour (personal observation)
Gardner et al 2011 (JMedActivePl)
Godet 1853 (book)
Gostin 2009 (article)
Guitian et al 2003 (PlantSystEvol)
Hayes et al 2000 (IJPS)
Herrera et al 2002 (JEvolBiol)
Heywood et al 2007 (book)
Hodges 1997 (IJPS)
Hoogland 1954 (FloraMalesiana)
Hooker 1855 (CurtisBotMag)
Hooker 1875 (book)
Hutchinson et al 1912 (FloraCapensis)
Igersheim & Endress 1997 (BJLS)
Iwamoto et al. 2003 (AmJBot)
Jabbour & Renner 2011b (PhytoKeys)
Jabbour & Renner 2012 (IJPS)
Jabbour et al 2009 (AnnBot)
Kosuge & Tamura 1988 (The Botanical Magazine, Tokyo)
Kramer 2009 (AnnRevPlantBiol)
Kubitzki et al 1993 (book)
Laetitia Carrive (personal observation)
Lauber et al 2001 (database)
Lecoyer 1885 (BullSocRoyBotBelgique)
Lehmann & Sattler 1993 (AmJBot)
Lehnebach et al 2007 (PlantSystEvol)
Lidén 1986 (OperaBot)

Lidén 1993b (Kubitzki)
 Lovett-Doust et al 1990 (CanJPLSci)
 Lubbers & Christensen 1986 (AmJBot)
 Maire 1965 (book)
 Malyshev & Peschkova 1993 (book)
 Marshall 1785 (book)
 Meicenheimer 1979 (AmJBot)
 Moore 1991 (SIDA)
 Munz 1967a (JArnArbor)
 Munz 1967b (JArnArbor)
 New Zealand Plant Conservation Network
 2013 (website)
 New Zealand Plant Conservation Network
 2015 (website)
 Niedenzu 1910 (EnglerPrantl)
 Nixon & Poole 2003 (Lundellia)
 Ohwi 1965 (book)
 Orellana et al 2009 (FoliaGeobotanica)
 Parsa 1986 (book)
 Payer 1857 (Payer)
 Pellmyr 1986 (Oecologia)
 Plant Systematics 2013 (website)
 Plantes & botanique 2012 (website)
 Polunin 1959 (book)
 Puzey et al 2011 (ProcRSoc)
 Ramsey 1987 (Castanea)
 Ren et al 2004 (PlantSystEvol)
 Ren et al 2007 (AnnBot)
 Rodriguez et al 2007 (Arnaldoa)
 Ronse de Craene & Stuppy 2010 (IJPS)
 Ronse De Craene & Wanntorp 2008
 (PlantSystEvol)
 Ronse de Craene 2010 (book)
 Rose 1981 (book)
 Rose 2006 (book)
 Salinas et al 2003 (PlantSystEvol)
 Salisbury 1919 (AnnBot)
 Schöffel 1932 (Flora)
 Schott 1854
 (OesterreichischeBotWochenblatt)
 Scoggan 1978 (book)
 Sell 1994 (Watsonia)
 Shirreffs 1985 (JEcol)
 Shishkin 1963 (book)
 Sophie Nadot (personal observation)
 Staedler et al 2007 (IJPS)
 Staedler et al 2009 (IJPS)
 Strid & Tan 2002 (book)
 Strid 1986 (book)
 Sweet & Smith 1827 (book)
 Takhtajan 2009 (book)
 Tamura 1972 (BotMag)
 Taylor & Markham 1978 (JEcol)
 Terabayashi 1978 (ActaPhytotaxGeobot)
 Thien 1974 (AmJBot)
 Thien et al 1994 (PlantSpBiol)
 Tian et al 2005 (PlantSystEvol)
 Tian et al 2007 (PlantSystEvol)
 Tobe & Keating 1985 (BotMagTokyo)
 Tobe 1980 (BotMagTokyo)
 Todzia & Wood 1988 (JArnArbor)
 Todzia 1988 (FloraNeotropica)
 Townsend & Guest 1980 (book)
 Trifonova 1990 (CollectaneaBot)
 Tropicos 2013 (website)
 Tucker & Hodges 2005 (IJPS)
 Turrill 1922 (AnnBot)
 Utelli & Roy 2001 (Oecologia)
 Verlaque & Aboucaya 2001 (Bocconeae)
 Vesperini et al 1999 (PIBiol)
 von Balthazar & Schönenberger 2009
 (IJPS)
 Wang & Hsiao 1964 (ActaPhytotaxSin)
 Wang et al 2009 (PlantSystEvol)
 Wang et al 2015 (NaturePI)

Wanntorp & Ronse DeCraene 2007
(AmJBot)
Watson & Dallwitz 2013 (website)
Watson & Dallwitz 2014 (website)
Weston 2006 (Kubitzki)
Wilson 1966 (AmJBot)
Witasek 1899 (ZoolBotGesÖsterreich)
Yang & Compton 1995 (BotBullAcadSinica)
Yang & Huang 2008 (Taiwania)
Zhang & Ren 2008 (IJPS)
Zhang & Ren 2011 (BJLS)
Zhao 2012 (AnnalesBotaniciFennici)
Zhao et al 2011 (BJLS)

S5. EXPLANATIONS ON THE rjMCMC RESULTS

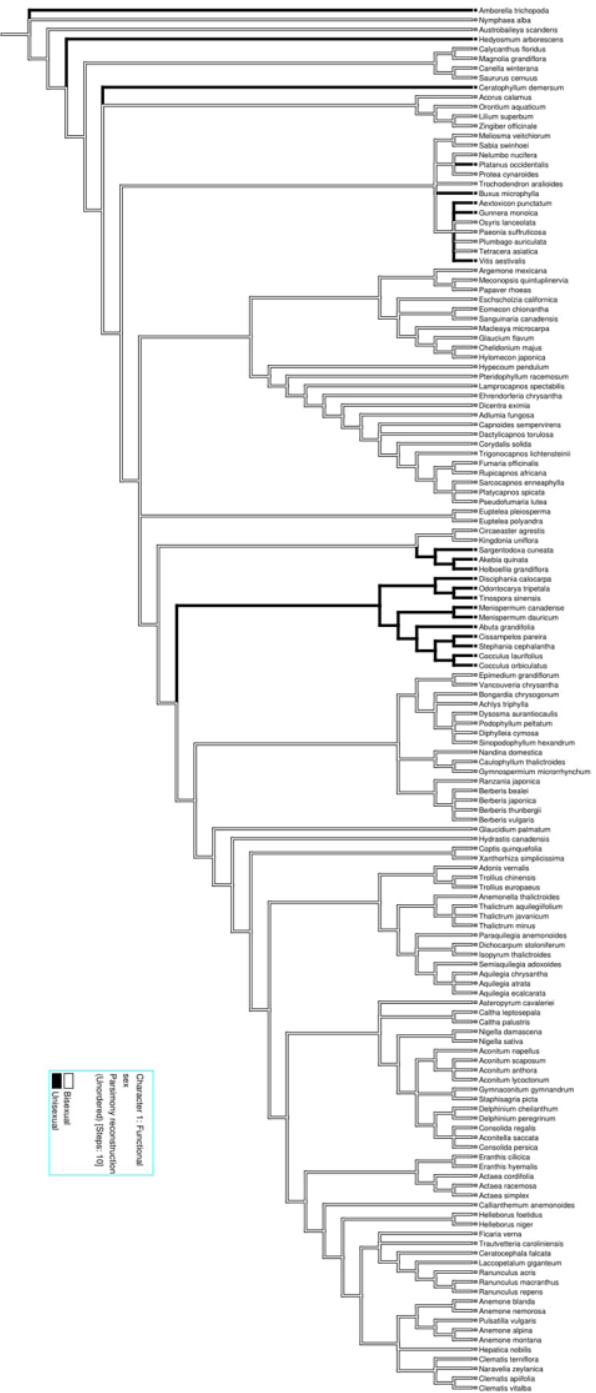
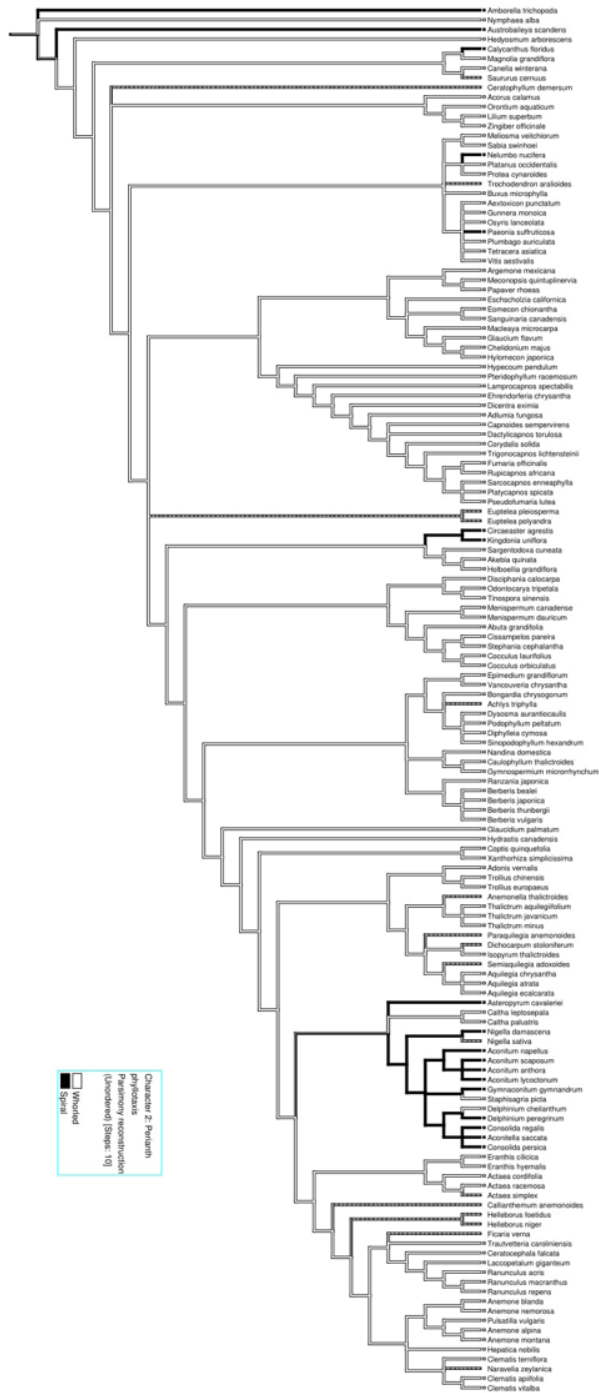
Explanations on the rjMCMC results interpretations for characters with four states or more. State shown here in the number of stamens. **a.** Uncertain result. **b.** Low confidence result. **c.** Medium confidence result. **d.** High confidence result.

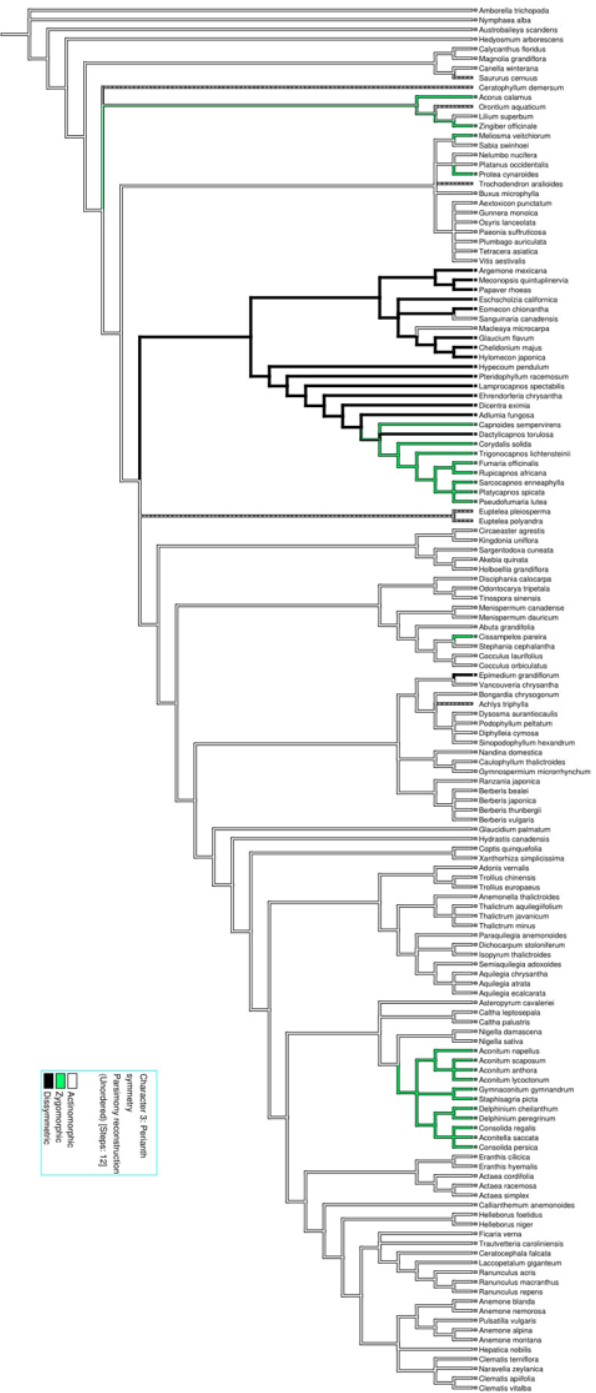
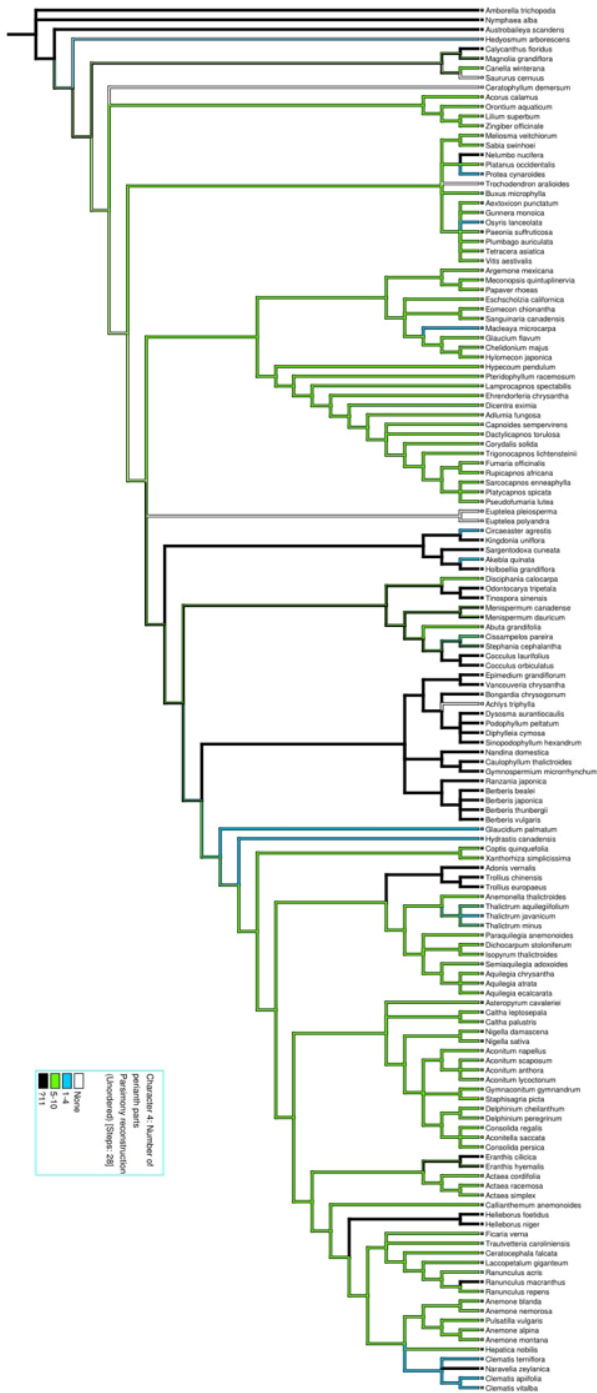


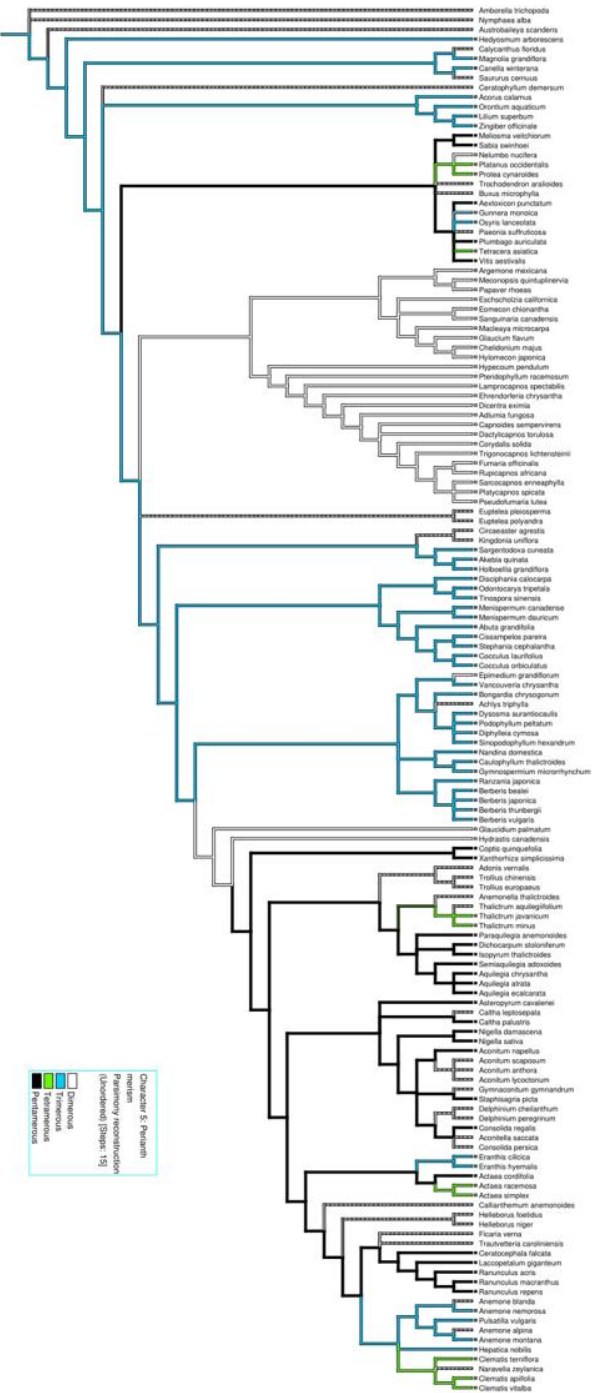
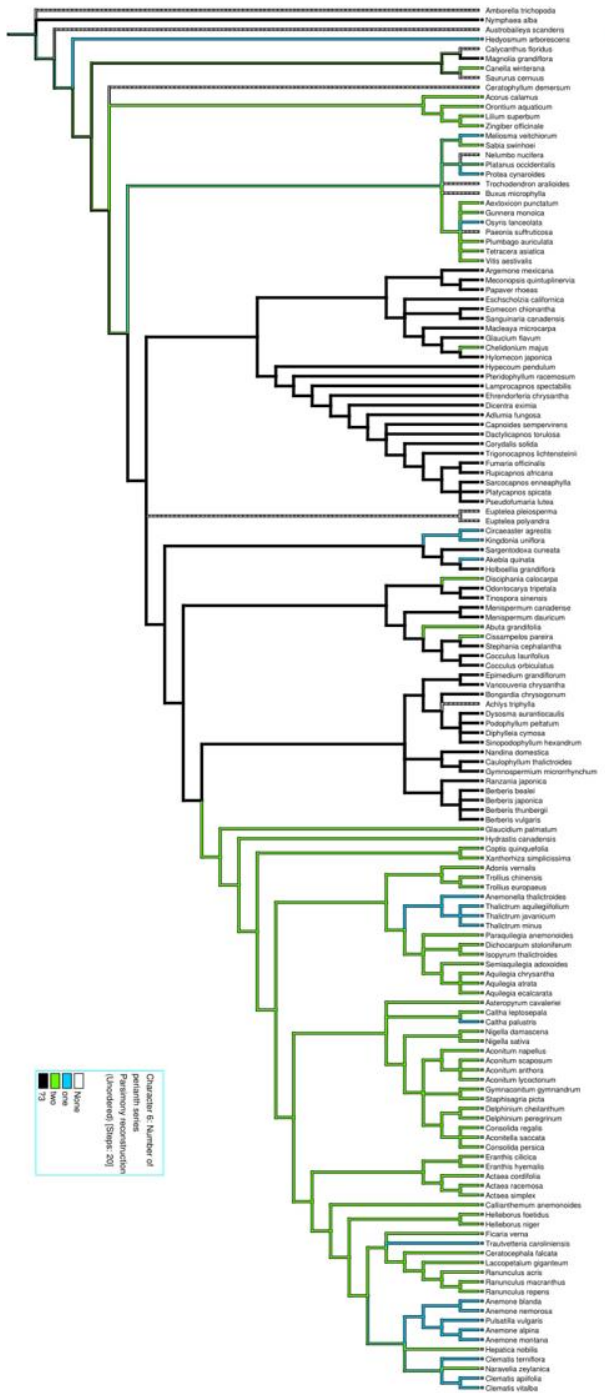
Most probable ancestral state

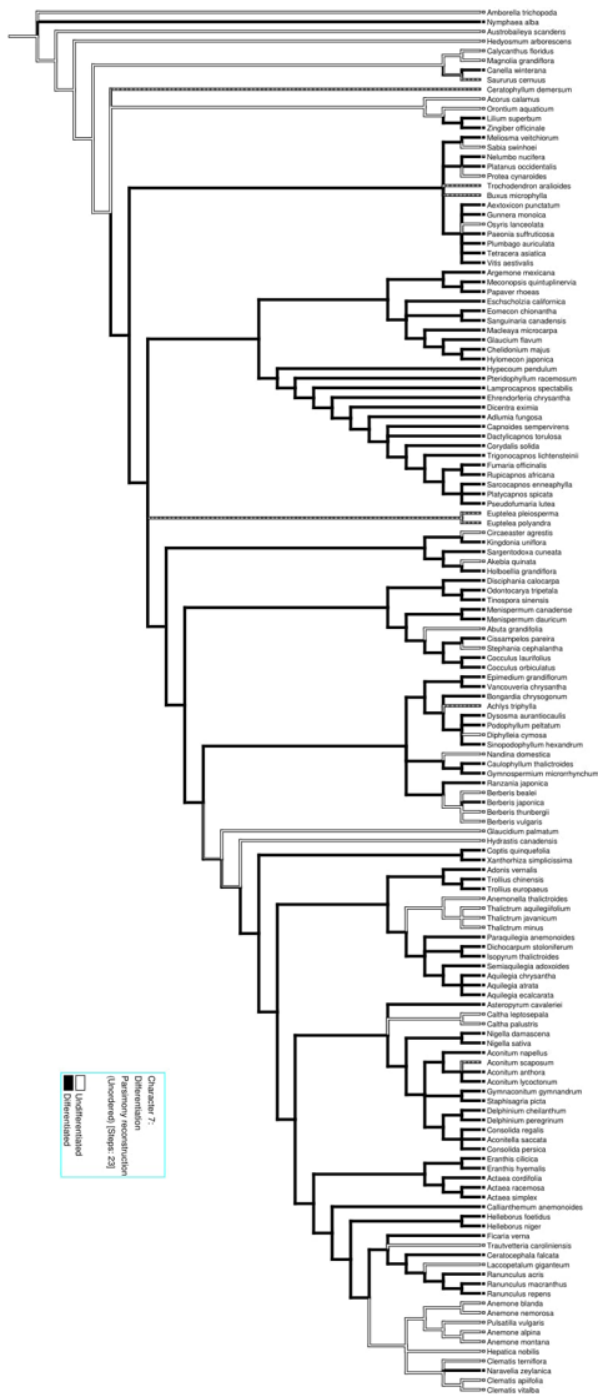
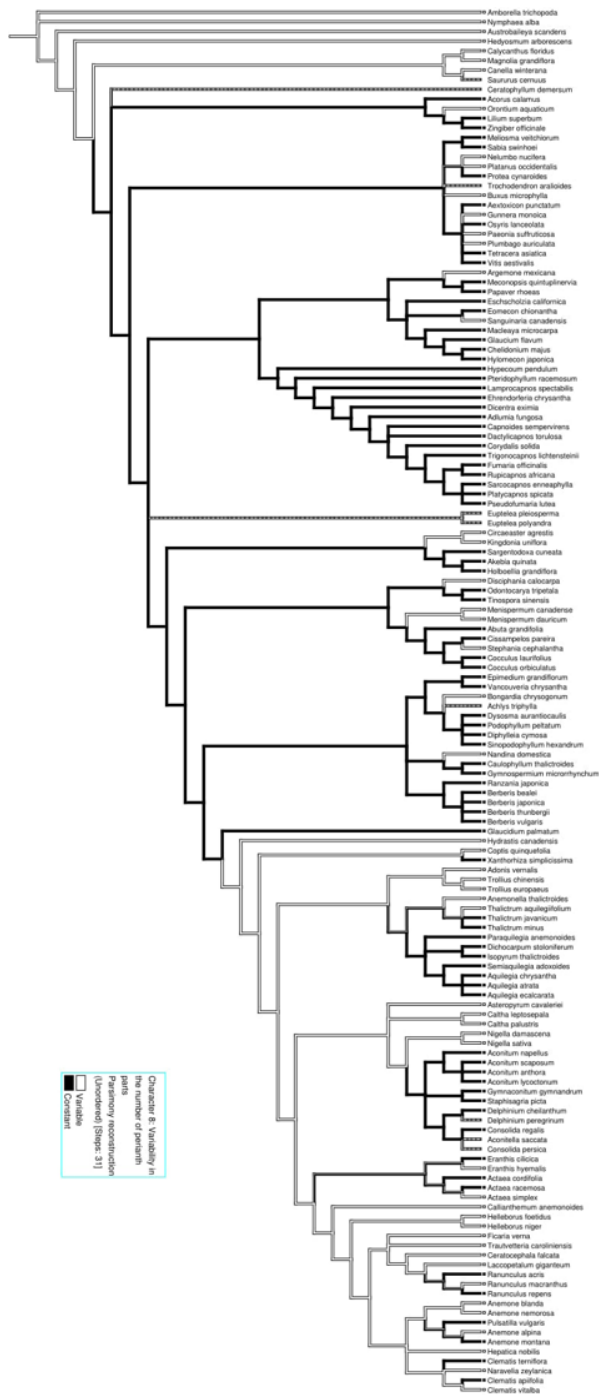
S6. PARSIMONY RESULTS.

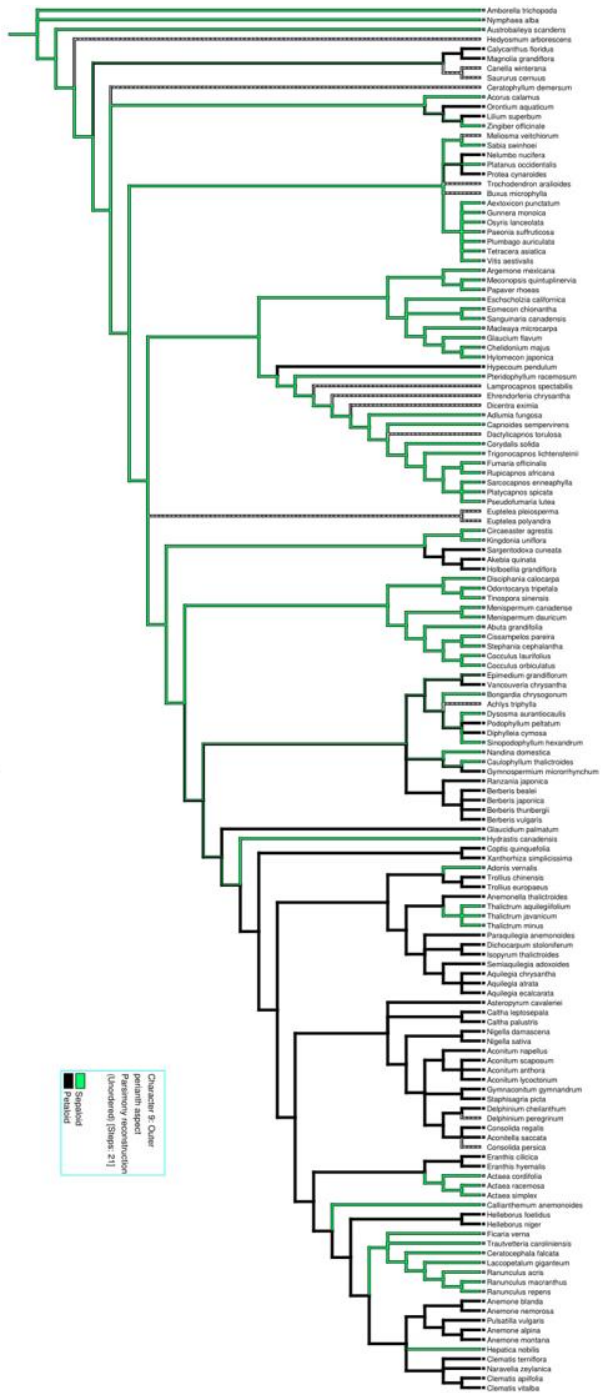
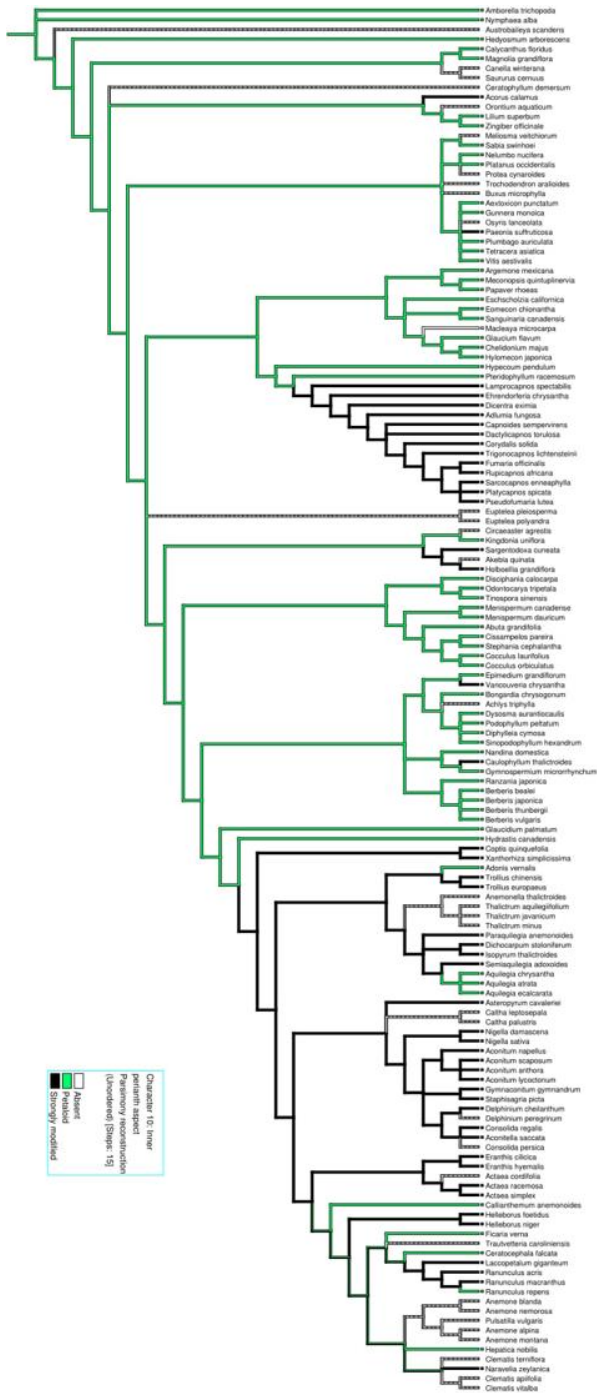
Ancestral state reconstruction using parsimony of the characters on the Bayesian consensus tree. Legend is given in the blue box on each tree.

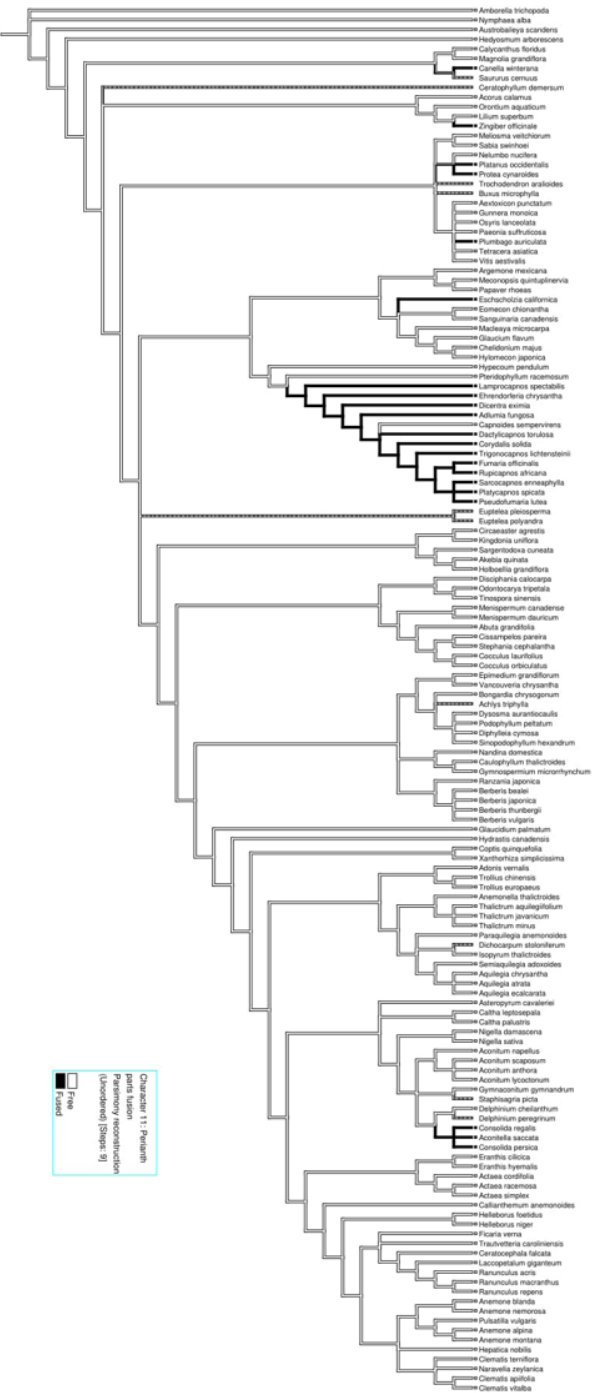
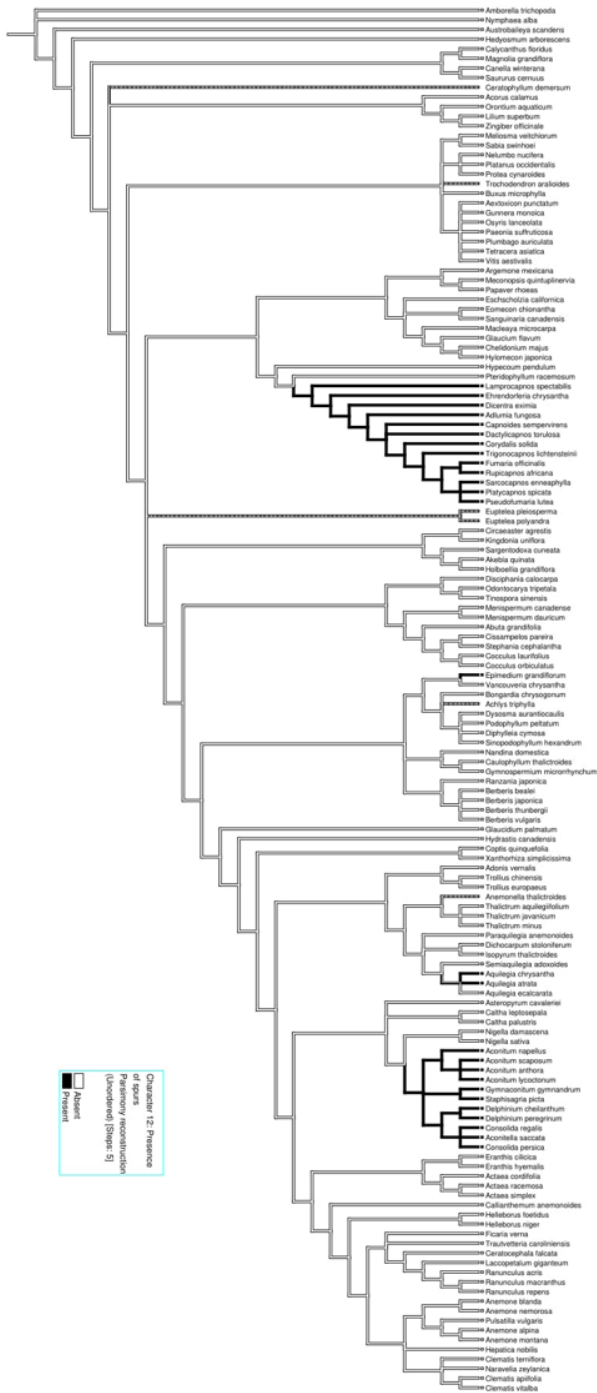


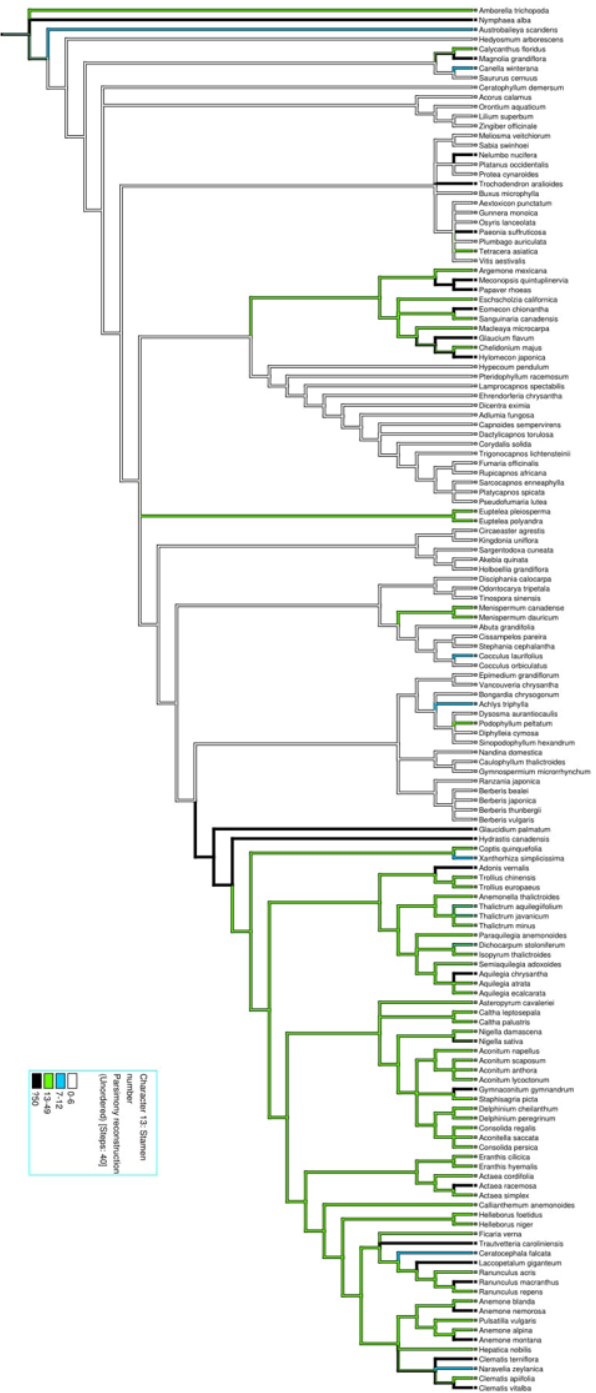
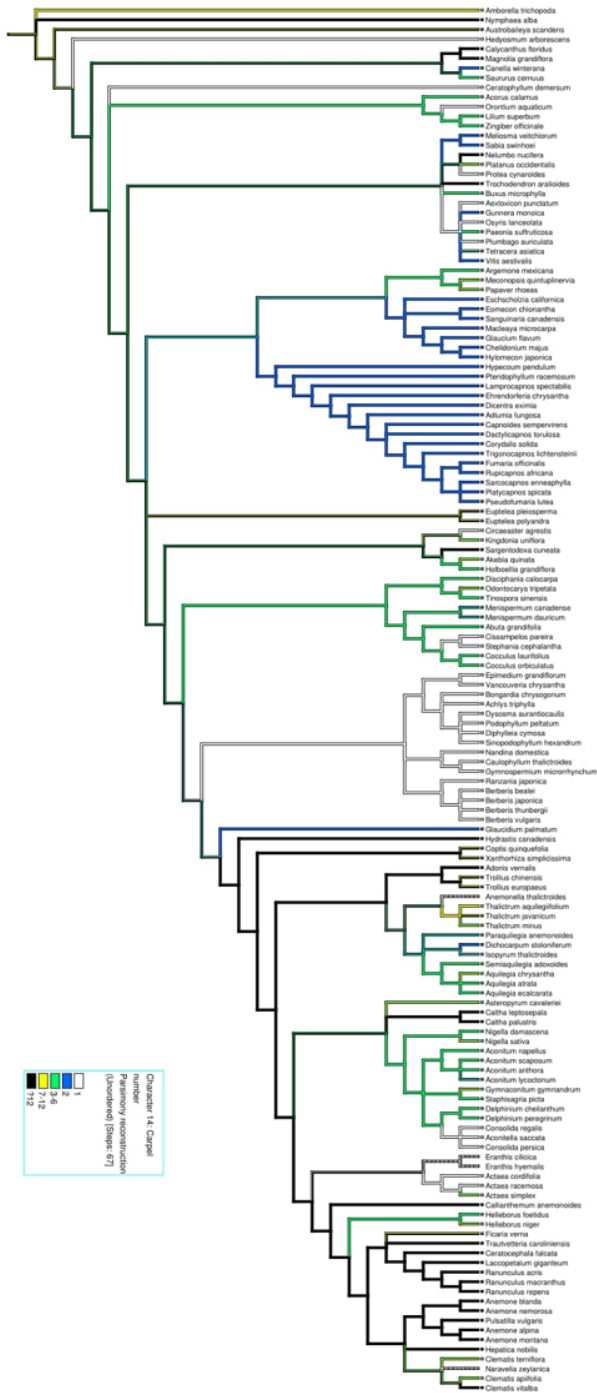


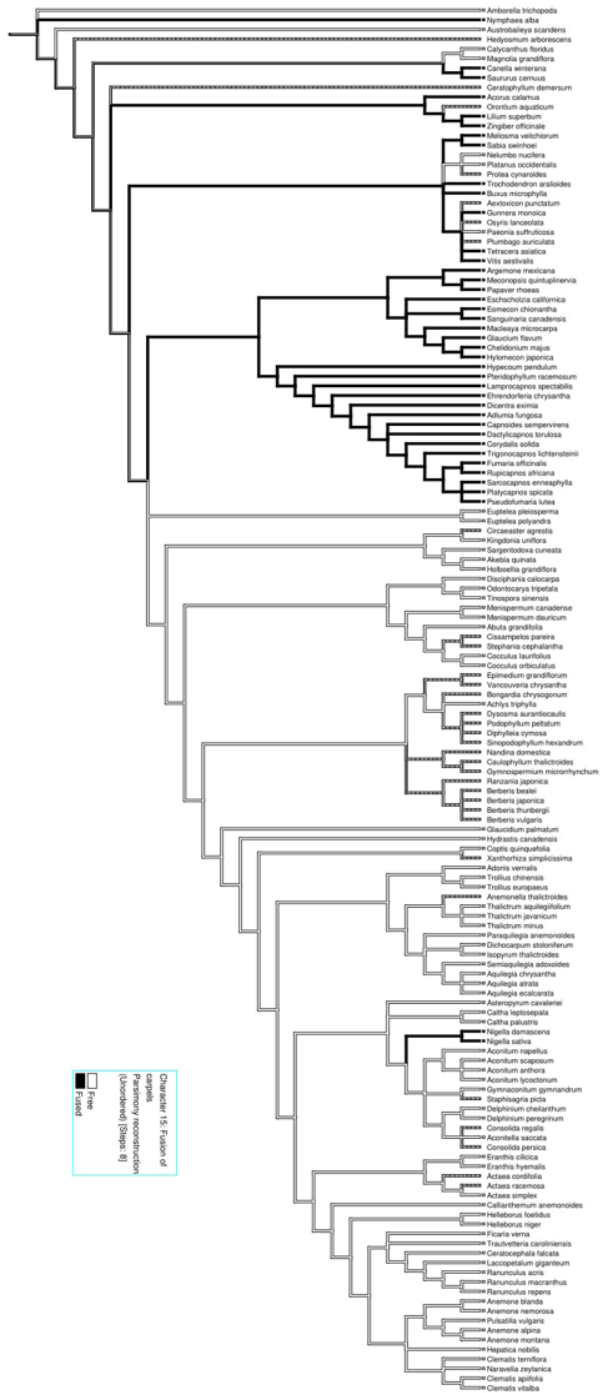
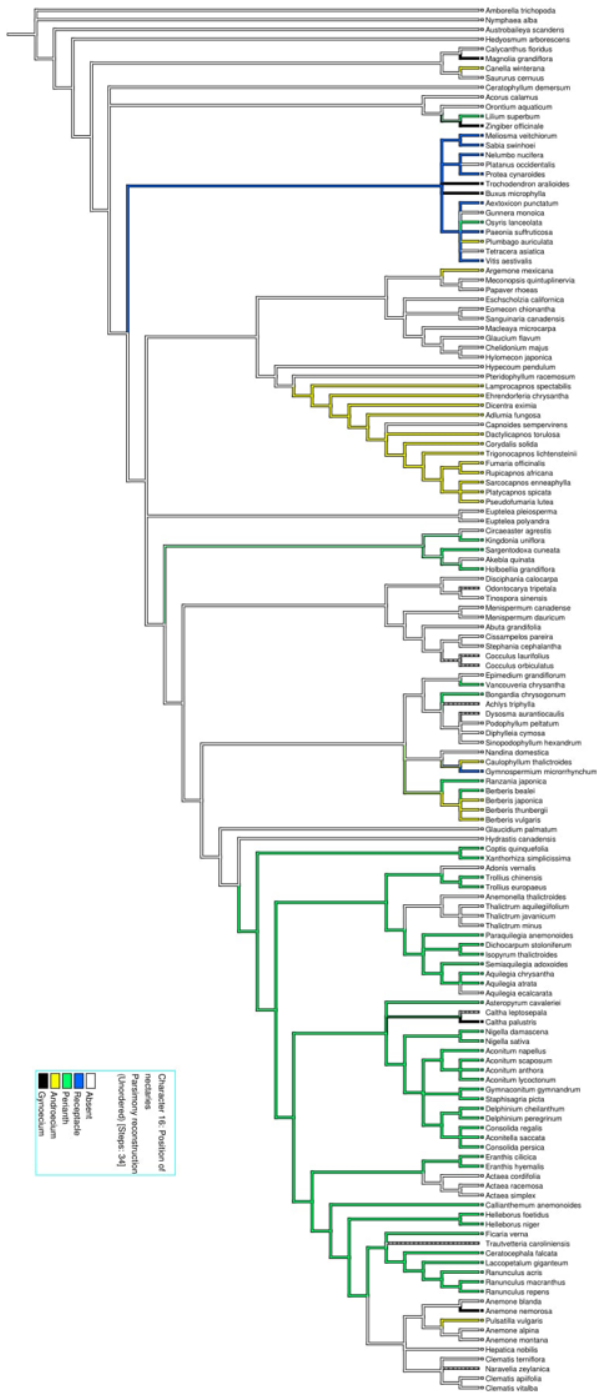












S7. ANCESTRAL STATES RECONSTRUCTIONS FOR THE KEY NODES

Raw rjMCMC results. The values are the mean PP and the 95% confidence interval of the PP between square brackets.

Traits Nodes	Functional sex		Perianth phyllotaxis	
	Bisexual	Unisexual	Whorled	Spiral
Ranunculales	3.6002E-3 [0, 0]	0.9964 [1, 1]	0.8677 [0.0127, 1]	0.1323 [0, 0.9873]
Ranunculaceae+Berberidaceae+Menispermaceae	3.1062E-3 [0, 0]	0.9969 [1, 1]	0.8295 [0.4401, 1]	0.1705 [0, 0.5599]
Ranunculaceae+Berberidaceae	0.9171 [0.8457, 0.9787]	0.0829 [0.0213, 0.1543]	0.8176 [0.3148, 1]	0.1824 [0, 0.6852]
Papaveraceae	0.949 [0.8972, 0.9918]	0.051 [8.177E-3, 0.1028]	0.9232 [0.7232, 1]	0.0768 [0, 0.2768]
Eupteleaceae	0.9995 [0.9987, 1]	5.3482E-4 [4.2E-5, 1.341E-3]	0.8878 [9E-6, 1]	0.1122 [1E-6, 1]
Circaeasteraceae	0.7838 [0.6834, 0.8838]	0.2162 [0.1162, 0.3166]	0.0655 [0, 0.212]	0.9345 [0.788, 1]
Lardizabalaceae	1.6437E-5 [0, 0]	1 [1, 1]	0.8989 [0.705, 1]	0.1011 [0, 0.295]
Menispermaceae	6.6231E-7 [0, 0]	1 [1, 1]	0.978 [0.9034, 1]	0.022 [0, 0.0966]
Berberidaceae	0.9729 [0.9325, 0.9982]	0.0271 [1.8E-3, 0.0675]	0.9328 [0.7022, 1]	0.0672 [0, 0.2978]
Ranunculaceae	0.9145 [0.8409, 0.9766]	0.0855 [0.0234, 0.1591]	0.7729 [0.1165, 1]	0.2271 [0, 0.8835]
Core Ranunculaceae	0.9956 [0.9888, 0.9997]	4.3815E-3 [2.72E-4, 0.0112]	0.6318 [6.117E-3, 1]	0.3682 [0, 0.9939]

Traits Nodes	Perianth symmetry		
	Actinomorphic	Zygomorphic	Dissymmetric
Ranunculales	0.67 [0.0884, 0.9974]	0.0109 [0, 0.0487]	0.3191 [3.347E-3, 0.8852]
Ranunculaceae+Berberidaceae+Menispermaceae	0.9864 [0.9488, 1]	2.2871E-3 [0, 0.01]	0.0113 [1.1E-5, 0.045]
Ranunculaceae+Berberidaceae	0.9854 [0.9454, 1]	2.3907E-3 [0, 0.0104]	0.0122 [8E-6, 0.0478]
Papaveraceae	2.4973E-4 [0, 7.9E-4]	7.4594E-3 [0, 0.0363]	0.9923 [0.9636, 1]
Eupteleaceae	0.9296 [1.1E-5, 1]	0.035 [0, 1.81E-4]	0.0355 [0, 7.53E-4]
Circaeasteraceae	0.9395 [0.8123, 0.9991]	0.0134 [0, 0.0608]	0.0471 [1.26E-4, 0.1524]
Lardizabalaceae	0.9991 [0.9991, 1]	3.153E-3 [0, 0.0141]	0.014 [1.5E-5, 0.0512]

Menispermaceae	0.9988 [0.9954, 1]	1.8007E-4 [0, 6.94E-4]	1.0002E-3 [0, 4.083E-3]
Berberidaceae	0.99 [0.9536, 1]	8.3601E-4 [0, 2.977E-3]	9.1213E-3 [0, 0.0426]
Ranunculaceae	0.9869 [0.9503, 1]	2.2335E-3 [0, 9.89E-3]	0.0108 [4E-6, 0.0435]
Core Ranunculaceae	0.9995 [0.9979, 1]	1.17E-4 [0, 2.48E-4]	4.1966E-4 [0, 1.854E-3]

Traits	Number of perianth parts			
	None	1-4	5-10	≥11
Nodes	0.4903 [0.1123, 0.8425]	0.2711 [0, 0.494]	0.0335 [0, 0.1023]	0.205 [0, 0.4344]
Ranunculales	0.2308 [0, 0.3671]	0.274 [0.0998, 0.4385]	0.1022 [0, 0.2556]	0.393 [0.131, 0.6959]
Ranunculaceae+Berberidaceae+Menispermaceae	0.2285 [0, 0.3651]	0.2902 [0.0984, 0.441]	0.0749 [0, 0.1691]	0.4064 [0.2306, 0.6772]
Ranunculaceae+Berberidaceae	0.117 [0, 0.3384]	0.1279 [0, 0.36]	0.7302 [0.4389, 1]	0.0249 [0, 0.0772]
Papaveraceae	0.9966 [0.9841, 1]	3.0046E-3 [0, 0.0154]	1.2312E-5 [0, 6.2E-5]	3.7521E-4 [0, 1.627E-3]
Eupteleaceae	0.2148 [0.0465, 0.3733]	0.2639 [0.1006, 0.4094]	0.0625 [6.624E-3, 0.1275]	0.4589 [0.301, 0.6538]
Circaeasteraceae	0.1693 [0, 0.3552]	0.2574 [7.527E-3, 0.4874]	0.0171 [5.5E-5, 0.0479]	0.5561 [0.299, 0.9284]
Lardizabalaceae	0.1844 [0, 0.3844]	0.265 [0, 0.4756]	0.2445 [1.972E-3, 0.6142]	0.3061 [0, 0.6492]
Menispermaceae	0.1457 [0, 0.4372]	0.1905 [0, 0.4659]	3.2851E-3 [0, 0.0128]	0.6605 [0.3308, 0.9988]
Berberidaceae	0.2426 [0, 0.3855]	0.2946 [0.0957, 0.498]	0.2867 [0.0146, 0.5394]	0.1762 [7.361E-3, 0.3349]
Ranunculaceae	0.1714 [0, 0.428]	0.2249 [0, 0.5165]	0.5166 [0.1282, 0.9743]	0.0871 [0, 0.2895]
Core Ranunculaceae				

Traits	Perianth merism			
	Dimerous	Trimerous	Tetramerous	Pentamerous
Nodes	0.0711 [0, 0.4876]	0.6247 [3.389E-3, 1]	0.2744 [0, 0.966]	0.0297 [0, 0.1693]
Ranunculales	0.014 [0, 0.0725]	0.7331 [0.3478, 0.9991]	0.2121 [0, 0.5454]	0.0408 [0, 0.1448]
Ranunculaceae+Berberidaceae+Menispermaceae	0.0774 [0, 0.3844]	0.4966 [0.1061, 0.9826]	0.3202 [0, 0.7068]	0.1058 [0, 0.3283]
Ranunculaceae+Berberidaceae	0.9918 [0.9662, 1]	8.7123E-4 [0, 3.477E-3]	6.9065E-3 [0, 0.0324]	3.8031E-4 [0, 1.811E-3]
Papaveraceae	0.0882 [0, 0.9999]	0.6641 [0, 1]	0.141 [0, 0.9999]	0.1067 [0, 0.9992]
Eupteleaceae				

Circaeasteraceae	0.1288 [0, 0.9354]	0.5205 [0, 0.953]	0.2111 [0, 0.5876]	0.1396 [0, 0.7145]
Lardizabalaceae	1.4771E-3 [0, 7.852E-3]	0.9038 [0.6812, 0.9997]	0.087 [0, 0.3085]	7.7975E-3 [0, 0.0262]
Menispermaceae	6.556E-5 [0, 3.41E-4]	0.9748 [0.8733, 1]	0.0248 [0, 0.1259]	3.5344E-4 [0, 1.445E-3]
Berberidaceae	4.3231E-4 [0, 1.136E-3]	0.9456 [0.6972, 1]	0.0529 [0, 0.3001]	1.0962E-3 [0, 4.164E-3]
Ranunculaceae	0.4347 [0, 0.9619]	0.0587 [0, 0.3068]	0.2988 [0, 0.8571]	0.2079 [0, 0.746]
Core Ranunculaceae	1.9666E-4 [0, 2.25E-4]	6.9164E-4 [0, 2.459E-3]	0.2503 [0, 0.9892]	0.7489 [6.376E-3, 1]

Traits	Number of perianth series			
	None	1	2	≥3
Nodes	0.097 [0, 0.4477]	0.0185 [0, 0.0301]	2.2423E-4 [0, 2.43E-4]	0.8843 [0.5076, 1]
Ranunculales	0.1663 [0, 0.4756]	0.0203 [0, 0.0905]	4.2245E-3 [0, 0.0189]	0.8092 [0.5015, 1]
Ranunculaceae+Berberidaceae+Menispermaceae	0.3127 [0, 0.6591]	0.069 [0, 0.2361]	0.0259 [0, 0.1078]	0.5924 [0.2561, 1]
Ranunculaceae+Berberidaceae	0.0891 [0, 0.4091]	1.928E-3 [0, 9.402E-3]	5.8912E-5 [0, 1.92E-4]	0.909 [0.5894, 1]
Papaveraceae	0.0183 [0, 0.026]	0.0674 [0, 0.9872]	0.0877 [0, 0.9937]	0.8266 [1.7E-5, 1]
Eupteleaceae	0.2053 [0, 0.4408]	0.5899 [0.3329, 0.8885]	0.1472 [0.0124, 0.3403]	0.0575 [3.8E-5, 0.1597]
Circaeasteraceae	0.142 [0, 0.4534]	0.0429 [0, 0.2857]	1.5225E-3 [0, 8.301E-3]	0.8136 [0.3915, 1]
Lardizabalaceae	0.1416 [0, 0.5249]	6.1152E-3 [0, 0.0241]	1.3022E-3 [0, 3.764E-3]	0.851 [0.4592, 1]
Menispermaceae	0.0786 [0, 0.4247]	8.3303E-4 [0, 3.375E-3]	1.3978E-5 [0, 4.1E-5]	0.9205 [0.5739, 1]
Berberidaceae	0.1416 [0, 0.3715]	0.2052 [4.65E-4, 0.437]	0.6419 [0.3707, 0.9846]	0.0113 [9.1E-5, 0.0301]
Ranunculaceae	0.0818 [0, 0.3378]	0.197 [0, 0.4999]	0.7207 [0.3622, 0.9999]	4.3735E-4 [0, 1.277E-3]
Core Ranunculaceae				

Traits	Differentiation		Variability in the number of perianth parts	
	Undifferentiate	Differentiated	Variable	Constant
Nodes	d	0.7772		
Ranunculales	0.2228 [2.32E-4, 0.6719]	[0.3281, 0.9998]	0.4323 [0.089, 0.6144]	0.5677 [0.3856, 0.911]
Ranunculaceae+Berberidaceae+Menispermaceae	0.4022 [0.0608, 0.604]	0.5978 [0.396, 0.9392]	[0.4402, 0.5262]	[0.4738, 0.5598]

		0.5092		
Ranunculaceae+Berberidaceae	0.4908 [0.1872, 0.7068]	[0.2932, 0.8127]	0.5002 [0.467, 0.5424]	0.4998 [0.4576, 0.533]
		0.8346		
Papaveraceae	0.1654 [2.123E-3, 0.4078]	[0.5922, 0.9979]	0.399 [0.1239, 0.5004]	0.601 [0.4996, 0.8761]
Eupteleaceae	0.2343 [3.6E-5, 0.9999]	0.7657 [1.24E-4, 1]	0.4441 [4.33E-4, 0.9993]	0.5559 [6.67E-4, 0.9996]
		0.6362		
Circaeasteraceae	0.3638 [0.226, 0.4812]	[0.5188, 0.774]	0.5639 [0.5, 0.7127]	0.4361 [0.2873, 0.5]
		0.7085		
Lardizabalaceae	0.2915 [0.0622, 0.4848]	[0.5152, 0.9378]	[0.1254, 0.4978]	[0.5022, 0.8746]
		0.8214		
Menispermaceae	0.1786 [1.859E-3, 0.4306]	[0.5694, 0.9981]	0.4681 [0.325, 0.5691]	0.5319 [0.4309, 0.675]
		0.5744		
Berberidaceae	0.4256 [0.0704, 0.6432]	[0.3568, 0.9296]	[0.3085, 0.5286]	[0.4714, 0.6915]
		0.4113		
Ranunculaceae	0.5887 [0.4314, 0.7509]	[0.2491, 0.5686]	[0.4992, 0.6713]	[0.3287, 0.5008]
		0.7999		
Core Ranunculaceae	0.2001 [4.09E-4, 0.4681]	[0.5319, 0.9996]	[0.4636, 0.8355]	[0.1645, 0.5364]

Traits	Outer perianth aspect		Inner perianth aspect	
	Sepaloid	Petaloid	Petaloid	Strongly Modified
Nodes			0.9236	
Ranunculales	0.0547 [0, 0.5005]	0.9453 [0.4995, 1]	[0.5947, 0.9999]	0.0764 [9.6E-5, 0.4053]
			0.9284	
Ranunculaceae+Berberidaceae+Menispermaceae	0.0428 [0, 0.3891]	0.9572 [0.6109, 1]	[0.7474, 0.9985]	0.0716 [1.463E-3, 0.2526]
Ranunculaceae+Berberidaceae	0.0195 [0, 0.1549]	0.9805 [0.8451, 1]	0.857 [0.592, 0.9867]	0.143 [0.0133, 0.408]
Papaveraceae	0.1775 [0, 0.947]	0.8225 [0.053, 1]	0.8545 [0.635, 0.979]	0.1455 [0.021, 0.365]
Eupteleaceae	0.2168 [0, 0.9998]	0.7832 [1.59E-4, 1]	0.8905 [8.4E-5, 1]	0.1095 [4E-6, 0.9999]
			0.8327	
Circaeasteraceae	[0.7379, 0.9117]	0.1714 [0.0867, 0.2605]	[0.6805, 0.9764]	0.1673 [0.0236, 0.3195]
Lardizabalaceae	3.7649E-3 [0, 0.0276]	0.9962 [0.9724, 1]	0.0269 [1.63E-3, 0.0695]	0.9731 [0.9305, 0.9984]
Menispermaceae	0.9947 [0.9885, 0.9991]	5.3021E-3 [8.92E-4, 0.0115]	0.9975 [0.9915, 1]	2.4634E-3 [3.6E-5, 8.483E-3]

			0.9761	
Berberidaceae	0.0347 [0, 0.3174]	0.9653 [0.6826, 1]	[0.8902, 0.9999]	0.0239 [1.1E-4, 0.1098]
Ranunculaceae	0.0146 [0, 0.1296]	0.9854 [0.8704, 1]	0.535 [0.2614, 0.7376]	0.465 [0.2624, 0.7386]
Core Ranunculaceae	1.5317E-3 [0, 5.472E-3]	0.9985 [0.9945, 1]	2.8594E-3 [0, 0.0101]	0.9971 [0.9899, 1]

Traits	Perianth parts fusion		Presence of spurs	
	Free	Fused	Absent	Present
Nodes	0.9921	7.8613E-3 [3E-6, 0.0302]	0.9989	1.1352E-3 [0, 5.8E-4]
Ranunculales	[0.9698, 1] 0.9916		[0.9994, 1]	
Ranunculaceae+Berberidaceae+Menispermaceae	[0.9661, 0.9999] 0.9915	8.4387E-3 [1.17E-4, 0.0339]	0.9984 [0.9972, 1]	1.5567E-3 [0, 2.772E-3]
Ranunculaceae+Berberidaceae	[0.9659, 0.9999] 0.9395	8.5151E-3 [1.09E-4, 0.0341]	0.9983 [0.997, 1]	1.6808E-3 [0, 3.045E-3]
Papaveraceae	[0.6716, 0.9991] 0.9472	0.0605 [9.1E-4, 0.3284]	0.9826 [0.9674, 1]	0.0174 [0, 0.0326]
Eupteleaceae	[0.2338, 1] 0.9652	0.7662 [0.0348, 0.1395]	0.9777 [0.9999, 1]	0.0223 [0, 5.1E-5]
Circaeasteraceae	[0.8605, 0.999] 0.9899	0.0348 [9.78E-4, 0.1395]	0.9922 [0.9785, 1]	7.8456E-3 [0, 0.0215]
Lardizabalaceae	[0.9586, 0.9998] 0.9991	0.0101 [2.26E-4, 0.0414]	0.998 [0.9956, 1]	2.0424E-3 [0, 4.429E-3]
Menispermaceae	[0.9973, 1] 0.9974	8.9609E-4 [4E-6, 2.707E-3]	0.9999 [0.9998, 1]	1.3513E-4 [0, 2.01E-4]
Berberidaceae	[0.9935, 1] 0.9917 [0.966, 0.9999]	2.5873E-3 [2E-6, 6.486E-3]	0.9992 [0.9996, 1]	8.2986E-4 [0, 4.18E-4]
Ranunculaceae	0.9995 [0.999, 1]	8.3011E-3 [6.7E-5, 0.034]	0.9985 [0.9973, 1]	1.5086E-3 [0, 2.7E-3]
Core Ranunculaceae		5.244E-4 [1E-6, 1.05E-3]	0.9998 [0.9999, 1]	1.806E-4 [0, 5.6E-5]

Traits	Stamen number			
	0-6	7-12	13-49	≥50
Nodes	0.7102 [0.1319, 1]		0.0408 [0, 0.1791]	0.064 [0, 0.2658]
Ranunculales		0.185 [0, 0.63]		
Ranunculaceae+Berberidaceae+Menispermaceae	0.7755 [0.3286, 1]	0.1405 [0, 0.4548]	0.0349 [0, 0.1255]	0.049 [0, 0.1858]
Ranunculaceae+Berberidaceae	0.477 [0.1561, 1]	0.2564 [0, 0.5564]	0.11 [0, 0.2396]	0.1566 [0, 0.2981]
Papaveraceae	0.56 [0.1386, 1]	0.2375 [0, 0.6166]	0.0792 [0, 0.227]	0.1232 [0, 0.2922]
Eupteleaceae	1.7558E-5 [0, 7E-5]	9.0265E-3 [0, 0.0305]	0.9743 [0.938, 0.9996]	0.0167 [1.7E-5, 0.0383]

Circaeasteraceae	0.8659 [0.5279, 1]	0.1012 [0, 0.4238]	0.0131 [0, 0.0475]	0.0199 [0, 0.0768]
Lardizabalaceae	0.9181 [0.6257, 1]	0.0743 [0, 0.3638]	2.3111E-3 [0, 9.341E-3]	5.3596E-3 [0, 0.0241]
Menispermaceae	0.8431 [0.3608, 1]	0.1435 [0, 0.5977]	2.8273E-3 [0, 0.0123]	0.0106 [0, 0.0473]
Berberidaceae	0.9361 [0.5714, 1]	0.0626 [0, 0.4264]	2.2279E-4 [0, 9.63E-4]	1.0798E-3 [0, 4.778E-3]
Ranunculaceae	4.387E-3 [3.14E-4, 0.0105]	0.2351 [1.48E-4, 0.3383]	[0.3147, 0.5435]	[0.3112, 0.4984]
Core Ranunculaceae	9.9248E-5 [0, 2.81E-4]	0.1775 [0, 0.3387]	0.48 [0.3067, 0.7777]	0.3424 [0.1735, 0.5376]

Traits	Carpel number				
	1	2	3-6	7-12	≥12
Nodes	1.0512E-3	0.024 [0, 0.1079]	0.0141 [0, 0.0735]	0.1566 [0, 0.6001]	0.8043 [0.3332, 1]
Ranunculales	0.0564 [0, 0.2434]	9.872E-3 [0, 0.0462]	0.1576 [0, 0.4047]	0.1687 [0, 0.449]	0.6074 [0.2438, 1]
Ranunculaceae+Berberidaceae+Menispermaceae	0.1451 [0, 0.4783]	0.014 [0, 0.068]	0.0515 [0, 0.1853]	0.1616 [0, 0.5197]	0.6278 [0.2298, 1]
Ranunculaceae+Berberidaceae	8.132E-4 [0, 3.236E-3]	0.8491 [0.3541, 1]	0.0165 [0, 0.0549]	0.1279 [0, 0.5533]	5.6354E-3 [0, 0.0198]
Papaveraceae	1.1603E-5 [0, 4.9E-5]	1.2831E-5 [0, 5.9E-5]	3.573E-5 [0, 1.59E-4]	[0.3729, 0.5142]	[0.4856, 0.6269]
Eupteleaceae	0.0894 [0, 0.2056]	0.0257 [0, 0.0832]	[0.3102, 0.7184]	[0.0677, 0.4538]	[0.0426, 0.1946]
Circaeasteraceae	5.9429E-3 [0, 0.029]	7.1503E-3 [0, 0.0332]	0.1226 [0, 0.3795]	0.1384 [0, 0.4441]	0.7259 [0.3675, 1]
Lardizabalaceae	6.5942E-4 [0, 2.588E-3]	1.3269E-3 [0, 5.709E-3]	0.8923 [0.6383, 0.9994]	0.102 [0, 0.3567]	3.727E-3 [1.4E-5, 0.0116]
Menispermaceae	0.9562 [0.7045, 0.9999]	1.6181E-4 [0, 6.45E-4]	7.1998E-3 [0, 0.0284]	0.036 [0, 0.286]	4.1986E-4 [0, 1.653E-3]
Berberidaceae	1.9899E-3 [0, 0.011]	0.0246 [0, 0.1103]	6.5557E-3 [0, 0.0282]	0.0877 [0, 0.4511]	0.8792 [0.5001, 1]
Ranunculaceae	1.0572E-4 [0, 3.16E-4]	3.1033E-4 [0, 7.95E-4]	7.1725E-3 [0, 0.0263]	0.0584 [0, 0.4242]	0.9341 [0.5508, 1]
Core Ranunculaceae					

Traits	Fusion of carpels	
	Free	Fused
Nodes		
Ranunculales	0.9428 [0.8439, 1]	0.0572 [0, 0.1561]
Ranunculaceae+Berberidaceae+Menispermaceae	0.9956 [0.9861, 1]	4.3906E-3 [0, 0.0139]
Ranunculaceae+Berberidaceae	0.9904 [0.9816, 1]	9.6105E-3 [0, 0.0184]

Papaveraceae	3.3727E-3 [0, 0.0105]	0.9966 [0.9895, 1]
Eupteleaceae	1 [0.9999, 1]	2.5749E-5 [0, 7.6E-5]
Circaeasteraceae	0.9547 [0.7616, 1]	0.0453 [0, 0.2384]
Lardizabalaceae	0.9956 [0.9834, 1]	4.3576E-3 [0, 0.0166]
Menispermaceae	0.9998 [0.9992, 1]	2.0032E-4 [0, 8.18E-4]
Berberidaceae	0.9755 [0.9239, 1]	0.0245 [0, 0.0761]
Ranunculaceae	0.9971 [0.9881, 1]	2.8865E-3 [0, 0.0119]
Core Ranunculaceae	0.9999 [0.9997, 1]	6.9095E-5 [0, 2.91E-4]

Traits	Position of nectaries				
	Absent	Receptacle	Perianth	Androecium	Gynoecium
Nodes	0.4021		0.2767		
Ranunculales	[7.28E-4, 0.8299]	0.0265 [0, 0.1446]	[1.06E-4, 0.7227]	0.079 [0, 0.2907]	0.2158 [3E-6, 0.465]
Ranunculaceae+Berberidaceae+Menispermaceae	0.2735 [4.6E-4, 0.5712]	0.0562 [0, 0.1994]	[0.0131, 0.843]	0.0997 [6E-6, 0.2968]	[5.85E-4, 0.3855]
Ranunculaceae+Berberidaceae	0.1702 [0, 0.4291]	0.0521 [0, 0.1917]	[0.1128, 0.9944]	0.118 [0, 0.3693]	0.1428 [6E-6, 0.3231]
Papaveraceae	0.4167 [0.0793, 0.7736]	0.0472 [0, 0.1875]	[2.2E-4, 0.0656]	0.292 [6.4E-5, 0.6378]	0.2214 [2.5E-5, 0.415]
Eupteleaceae	0.9917 [0.974, 1]	[0, 1.225E-3]	2.4696E-4 [0, 7.22E-4]	3.0575E-4 [0, 1.19E-3]	7.2979E-3 [0, 0.0244]
Circaeasteraceae	0.0971 [5.896E-3, 0.1854]	0.0623 [3.8E-5, 0.1513]	0.6371 [0.4373, 0.8417]	0.0844 [3.3E-5, 0.181]	0.1191 [3.516E-3, 0.2617]
Lardizabalaceae	0.0312 [0, 0.1014]	0.014 [0, 0.0505]	[0.7117, 0.9978]	0.0214 [0, 0.069]	0.0448 [2E-6, 0.1733]
Menispermaceae	0.8235 [0.575, 0.9991]	0.011 [0, 0.0413]	5.6407E-3 [6E-5, 0.0161]	8.3455E-3 [0, 0.0335]	0.1515 [0, 0.3974]
Berberidaceae	0.1766 [0, 0.4319]	0.0704 [0, 0.2612]	[8.95E-4, 0.9088]	0.2135 [0, 0.5857]	0.1685 [1E-6, 0.3669]
Ranunculaceae	0.1942 [4.048E-3, 0.386]	0.0437 [1.3E-5, 0.1516]	0.5395 [0.2829, 0.8295]	0.062 [1.3E-5, 0.1697]	0.1606 [6.98E-4, 0.3298]
Core Ranunculaceae	4.166E-3 [0, 0.018]	[0, 3.132E-3]	0.979 [0.9076, 1]	[0, 5.324E-3]	0.014 [0, 0.0655]

ANNEXES AU CHAPITRE II

ANNEXE 1 – SCRIPT DE *LITERATURE MINING*

Les informations en gras sont à modifier par l'utilisateur.

```
# Script modified by Laetitia Carrive
# Script created by Julien Massoni
# This script allows to make bibliography search on Pubmed via the
# NCBI E-utility esearch and to download all the abstracts

setwd ("C:/Desired directory")
library(RCurl) # A package used to deal with http protocols
curlVersion()$protocol

library(stringr) # A package used to deal with string manipulation

getwd()
list.files()

temp_taxa <- read.table ("list_of_genera", header = FALSE, sep = ";")
# Load the list of genera

summary(temp_taxa)

#temp_taxa [,1] <- word (temp_taxa [,1], start = 1, end = 1, sep =
# "_") # If needed, extract the name of the genera

#summary(temp_taxa)

#taxa <- temp_taxa
```

```
taxa <- as.data.frame (temp_taxa [!duplicated (temp_taxa [,1]), 1])  
# removes the duplicate and stores the final list in taxa
```

```
summary(taxa)
```

```
rm (temp_taxa)
```

```
dir.create("C:/Desired directory/Results")
```

```
setwd ("C:/Desired directory/Results") # [optional] The repertory  
where I want to store the results of the search in text files
```

```
results <- as.data.frame (matrix (data = NA, nrow = nrow (taxa), ncol  
= 3)) # Creation of a data frame to store the response from the Pubmed  
request
```

```
colnames (results) <- c("Genus", "UIDs returned by the following  
request", "NCBI response for 'genus name' AND  
(metabolite[Title/Abstract] OR alkaloid[Title/Abstract] OR  
toxin[Title/Abstract] OR poison[Title/Abstract])") # definition of  
the names of the columns
```

```
results [,1] <- taxa [,1] # Filling out the first column of the data  
frame results with the names of genera
```

```
summary(results)
```

```
for (i in 1:nrow(results)) # Storage of the responses from Pubmed in  
the data frame results and in a text file on my local drive
```

```
{
```

```
  request <- paste  
("https://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/esearch.fcgi?db=pubm  
ed&retmax=1000&term=", results[i,1],  
"[Title/Abstract]+AND+(alkaloid[Title/Abstract]+OR+toxin[Title/Abstr  
act]+OR+poison[Title/Abstract]+OR+alkaloids[Title/Abstract]+OR+toxin  
s[Title/Abstract]+OR+poisons[Title/Abstract])", sep = "") # Definition  
of the URL used to send the request to Pubmed data base
```

```
  result <- getURLContent(request) # Stores the response from Pubmed
```

```
  results [i,3] <- as.character (result) # Stores the response from
  Pubmed in the data frame results
```

```
  file_name <- paste (results[i,1], "_search.txt", sep = "") #
  [optional] defines the name of the file to write in the work repertory
```

```
  writeLines (result, con = file_name, sep = "\n") # [optional] Save
  the response from NCBI in a file
```

```
  Sys.sleep(0.5) # Stop the sending of requests for 0.5 seconds to
  avoid to send more than three requests by second (a condition to not
  be blacklisted by the NIH)
```

```
}
```

```
for (i in 1:nrow(results)) # extraction of the list of IUDs for each
queries
```

```
{
```

```
  if (grep1("<IdList>", results[i,3], fixed = TRUE))
```

```
  {
```

```
    results [i,2] <- gsub(pattern = "(.*<IdList>)(.*)</IdList>.*)",
  replacement = "\\2", results[i,3])
```

```
  }else
```

```
  {
```

```
  }
```

```
}
```

```
save (results, file = "Genera_Papaveraceae_biblio_results.RData") # I
  saved the data frame as an R object because I it is not easy to
  conserve the line breaks inside the values with csv format
```

```
write.table (results, file = "Genera_biblio_results.csv", quote =
  TRUE, sep = ",", na = "NA", row.names = FALSE, col.names = TRUE,
  fileEncoding = "UTF-8") # Save the dafa frame results in a csv format
```

```

### DOWNLOADING OF THE ABSTRACTS ###
for (i in 1:nrow(results))
{
  if (grep1("<Id>", results [i,2], fixed = TRUE))
  {
    list_uids <- results [i,2]

    list_uids_frmt <- gsub ("</Id>\n<Id>", ",", list_uids, fixed =
TRUE) # Formating of the list for the request

    list_uids_frmt <- gsub ("\n<Id>", "", list_uids_frmt, fixed =
TRUE) # Formating of the list for the request

    list_uids_frmt <- gsub ("</Id>\n", "", list_uids_frmt, fixed =
TRUE) # Formating of the list for the request

    request <- paste
("https://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi?db=pubme
d&id=", list_uids_frmt, "&retmode=text&rettype=abstract", sep = "") #
The request to get the abstracts corresponding to the list of articles
included in the UIDs of the list_uids_frmt

    result <- getURLContent(request) # Stores the response from
NCBI

    file_name <- paste (results[i,1], "_abstracts.txt", sep = "")
# defines the name of the file to write the abstracts

    writeLines (result, con = file_name, sep = "\n") # Save the
response from NCBI in a file

    Sys.sleep(0.5) # Stop the sending of requests for 0.5 seconds
to avoid to send more than three requests by second (a condition to
not be blacklisted)

  }else
  {
  }
}

```

ANNEXE 2 – LISTE DES GENRES RECHERCHES

<i>Abuta</i>	<i>Asteropyrum</i>
<i>Aceranthus</i>	<i>Atragene</i>
<i>Achlys</i>	<i>Bania</i>
<i>Aconitella</i>	<i>Barneoudia</i>
<i>Aconitum</i>	<i>Batania</i>
<i>Actaea</i>	<i>Baterium</i>
<i>Adeliopsi</i>	<i>Batrachium</i>
<i>Adlumia</i>	<i>Batschia</i>
<i>Adonis</i>	<i>Baumgartia</i>
<i>Akebia</i>	<i>Beckwithia</i>
<i>Albertisia</i>	<i>Beesia</i>
<i>Alexeya</i>	<i>Beirnaertia</i>
<i>Alloerberberis</i>	<i>Berberis</i>
<i>Anamirta</i>	<i>Bocconia</i>
<i>Anapodophyllum</i>	<i>Bongardia</i>
<i>Androphylax</i>	<i>Boquila</i>
<i>Anelasma</i>	<i>Borismene</i>
<i>Anemoclema</i>	<i>Botryopsis</i>
<i>Anemonanthea</i>	<i>Braunea</i>
<i>Anemonastrum</i>	<i>Bricchettia</i>
<i>Anemone</i>	<i>Burasaia</i>
<i>Anemonella</i>	<i>Calathodes</i>
<i>Anemonidium</i>	<i>Callianthemoides</i>
<i>Anemonoïdes</i>	<i>Callianthemum</i>
<i>Anemonopsis</i>	<i>Caltha</i>
<i>Anetilla</i>	<i>Calycocarpum</i>
<i>Anisocycla</i>	<i>Canbya</i>
<i>Anomospermum</i>	<i>Capethia</i>
<i>Antitaxis</i>	<i>Capnoides</i>
<i>Antizoma</i>	<i>Carronia</i>
<i>Aphanostemma</i>	<i>Caryomene</i>
<i>Aquilegia</i>	<i>Casalea</i>
<i>Arcangelisia</i>	<i>Cathcartia</i>
<i>Archakebia</i>	<i>Caulophyllum</i>
<i>Archiclematis</i>	<i>Cebatha</i>
<i>Arcteranthis</i>	<i>Ceratocapnos</i>
<i>Arctomecon</i>	<i>Ceratocephala</i>
<i>Argemone</i>	<i>Ceratocephalus</i>
<i>Aristega</i>	<i>Chasmanthera</i>
<i>Arsenjevia</i>	<i>Chelidonium</i>
<i>Aspidocarya</i>	<i>Chiazospermum</i>
<i>Aspidophyllum</i>	<i>Chienia</i>

Chlaenandra
Chododendron
Chondrodendron
Cimicifuga
Cionomene
Circaeaster
Cissampelos
Clematis
Clematopsis
Clypea
Cocculidium
Cocculus
Consolida
Coptidium
Coptis
Coreanomecon
Coriflora
Corydalis
Coscinium
Cryptocapnos
Cumminsiaæ
Curarea
Cyclea
Cyrtothyncha
Cysticapnos
Cysticorydalis
Dactylicapnos
Dactyliocapnos
Decaisnea
Delphinium
Dendromecon
Desmonema
Detandra
Dialythea
Dicentra
Dichocarpum
Dicranostigma
Diedropetala
Dioscoreophyllum
Dioscoreopsis
Diphylleia
Diploclisia
Disciphania
Discocapnos
Dissopetalum
Dissosperma

Dysosma
Echinostephia
Ehrendorferia
Elephantomene
Eleutharrhena
Elissarrhena
Enemion
Eomecon
Epibaterium
Epimedium
Epinetrum
Eranthis
Eriocapitella
Escholtzia
Escholtzia
Eschscholtzia
Eschscholzia
Euptelea
Fawcettia
Fibraurea
Ficaria
Fumaria
Fumariola
Gamopoda
Gampsoceras
Garidella
Glaucidium
Glaucium
Glossopholis
Gymnaconitum
Gymnospermium
Haematocarpus
Halerpestes
Hamadryas
Helleborus
Hepatica
Heptacyclum
Hesperomecon
Holboellia
Holopeira
Homocnemia
Hunnemannia
Husemannia
Hyalosepalum
Hydrastis
Hylomecon

Hypecoum
Hyperbaena
Hypserpa
Hypsipodes
Ichtyoselmis
Ileocarpus
Isopyrum
Jateorhiza
Jeffersonia
Jurtsevia
Kingdonia
Knowltonia
Kolobopetalum
Komaroffia
Krapfia
Kumlienia
Laccopetalum
Lamprocapnos
Lardizabala
Leaeba
Legnephora
Leontice
Leptopyrum
Leptoterantha
Limacia
Limaciopsis
Lophophyllum
Macleaya
Macrococculus
Mahonia
Meconella
Meconopsis
Megaleranthis
Menispermum
Metanemone
Microclisia
Miersiophyton
Mirtana
Miyakea
Moranothamnus
Myosurus
Nandina
Naravelia
Nephroia
Nigella
Odontocarya

Oreithales
Orthogynium
Orthomene
Oxygraphis
Pachygone
Papaver
Parabaena
Parameconopsis
Parapachygone
Paraquilegia
Paratinosopora
Paropyrum
Paroxygraphis
Parvatia
Peltocalathos
Penianthus
Peraphora
Pereiria
Pericampylus
Perichasma
Petromecon
Phacocapnos
Piuttia
Plagiorhegma
Platycapnos
Platystemon
Platystigma
Platytinospora
Pleogyne
Podophyllum
Porothea
Pselium
Pseudodelphinium
Pseudofumaria
Psychrophila
Pteridophyllum
Pulsatilla
Pycnarrhena
Pycnostylis
Rameya
Ranunculus
Ranzania
Rhaptomeris
Rhaptonea
Rhigiocarya
Rhopalopodium

Rhophalandria
Roborowskia
Roemeria
Romneya
Rupicapnos
Sanguinaria
Sarcocapnos
Sarcolophium
Sarcopetalum
Sargentodoxa
Schlagintweitiella
Sciadotenia
Sebicea
Selwynia
Semiaquilegia
Shibateranthis
Sinofranchetia
Sinomenium
Sinopodophyllum
Slackia
Somphoxylon
Souliea
Sphenocentrum
Spirospermum
Stephania
Stipularia
Strychnopsis
Stylomecon
Stylophorum
Sycnosepalum

Synandropus
Synclisia
Syndesmon
Syntriandrium
Syrrheonema
Taubertia
Telitoxicum
Telotia
Thacla
Thalictrum
Tiliacora
Tinomiscium
Tinospora
Trautvetteria
Trichoa
Triclisia
Trigonocapnos
Tripodandra
Tristichocalyx
Trollius
Tylopetalum
Ungulipetalum
Urophysa
Vancouveria
Vindicta
Viorna
Welwitschiina
Xanthorhiza
Zenkerophytum

ANNEXE 3 – LISTE DES ESPECES ET MOLECULES

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Berberidaceae	<i>Berberidaceae</i>	Alcaloïdes : jatrorrhizine, palmatine	Ikuta et al., 1988
Berberidaceae	<i>Berberis actinacantha</i>	Alcaloïdes : chiloenamine, chiloenine	Shamma et al, 1985
Berberidaceae	<i>Berberis amurensis</i>	Alcaloïdes : berbamine	Jia et al., 2017
Berberidaceae	<i>Berberis aquifolium</i>	Alcaloïdes : berberine	Cicero et al., 2016
Berberidaceae	<i>Berberis aristata</i>	Alcaloïdes : berbamine, berberine	Chandrasekaran et al., 2018, Cicero et al., 2016, Guarino et al., 2017
Berberidaceae	<i>Berberis baluchistanica</i>	Alcaloïdes : baluchistanamine, corydaldine	Krane et al., 1982
Berberidaceae	<i>Berberis buxifolia</i>	Alcaloïdes : chiloenamine, chiloenine	Shamma et al, 1985
Berberidaceae	<i>Berberis chitria</i>	Alcaloïdes : berberine	Hakim et al., 1961
Berberidaceae	<i>Berberis cretica</i>	Alcaloïdes : armepavine, berbamine, berberine, chelerythrine, chelidonine, jatrorrhizine, magnoflorine, methyloclaurine, obaberine, palmatine, stylopine	Kukula-Koch, 2017,
Berberidaceae	<i>Berberis ilicifolia</i>	Alcaloïdes : magnoflorine	Guinaudeau et al., 1994
Berberidaceae	<i>Berberis integerrima</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, intebrimine, interbrinine, jatrorrhizine, palmatine	Azimi et al., 2018
Berberidaceae	<i>Berberis laurina</i>	Alcaloïdes : hydrastine	Blaskó et al., 1982

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Berberidaceae	<i>Berberis lycium</i>	Alcaloïdes : baluchistanamine, berberine, punjabine, Tannins	Khan et al., 1969, Krane et al., 1982, Yousaf et al., 2018
Berberidaceae	<i>Berberis polymorpha</i>	Alcaloïdes : magnoflorine	Guinaudeau et al., 1994
Berberidaceae	<i>Berberis siberica</i>	Alcaloïdes : armepavine, berbamine, berberine, magnoflorine, methylcoclaurine, obaberine, palmatine, stylopine	Kukula-Koch, 2017
Berberidaceae	<i>Berberis stolonifera</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, jatrorrhizine, palmatine	Ikuta et al., 1988, Rüffer, 1985
Berberidaceae	<i>Berberis thunbergii</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, dimethylhernovine	Och et al., 2017
Berberidaceae	<i>Berberis valdiviana</i>	Alcaloïdes : isoboldine	Guinaudeau et al., 1994
Berberidaceae	<i>Berberis verruculosa</i>	Alcaloïdes : berberine	Hakim et al., 1961
Berberidaceae	<i>Berberis vulgaris</i>	Alcaloïdes : armepavine, berbamine, berberine, brolicine, chelidonine, columbamine, jatrorrhizine, magnoflorine, obaberine, oxyaconthine, palmatine, stylopine	Cicero et al., 2016, Hakim et al., 1961, Kukula-Koch, 2017, Rahimi-Madiseh et al., 2017, Rüffer, 1985
Berberidaceae	<i>Berberis wilsoniea</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, jatrorrhizine, palmatine	Ikuta et al., 1988
Berberidaceae	<i>Caulophyllum robustum</i>	Alcaloïdes : caulophine, caulophylline,	Lü et al., 2017, Si et al., 2013, Wang et al., 2011

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		magnoflorine, methylcytisine, Sapogenines : oleanolic acid, Saponines : cauloside, leiyemudanoside, leonticine	
Berberidaceae	<i>Caulophyllum thalictroides</i>	Alcaloïdes : magnoflorine, Saponines : cauloside, leonticine	Avula et al., 2011
Berberidaceae	<i>Epimedium koreanum</i>	Alcaloïdes : epimediphine	Zhang et al., 2013
Berberidaceae	<i>Epimedium versicolor</i>	Alcaloïdes : magnoflorine	Slavík et al., 1987
Berberidaceae	<i>Jeffersonia dubia</i>	Alcaloïdes : jatrorrhizine	Ikuta et al., 1988
Berberidaceae	<i>Leontice leontopetalum</i>	Alcaloïdes : oblongine chloride, petaline chloride	Abdalla et al., 1989, Abdalla et al., 1993
Berberidaceae	<i>Mahonia aquifolium</i>	Alcaloïdes : berberine, dimethylhernovine, jatrorrhizine	Och et al., 2017
Berberidaceae	<i>Mahonia japonica</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, coptisine, jatrorrhizine, magnoflorine, oxyberberine, palmatine	Hsieh et al., 2004, Ikuta et al., 1988, Ruffer, 1985
Berberidaceae	<i>Nandina domestica</i>	Alcaloïdes : berberine, berberastine, carnegine, columbamine, coptisine, dehydrocorydaline, dehydrodiscretamine, domesticine, epiberberine, glaucine, groenlandicine, higenamine,	Bruni et al., 2010, Guinaudeau et al., 1994, Guo et al., 2018, Ikuta et al., 1988, Iwasa et al., 2008, Kunitomo et al., 1974, Peng et al., 2014, Ruffer, 1985, Shamma et al., 1985, Tsukiyama et al., 2009, Zhang et al., 2017

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		isoboldine, jatrorrhizine, magnoflorine, menispermine, methylbulbocapnine, methyl domesticine, methylpallidine, nandazurine, nandinine, nandsterine, nantenine, palmatine, protopine, sinoacutine, thalidastine, thalifendine, Autres molécules : cyanure d'hydrogène	
Berberidaceae	<i>Plagiorhegma dubium</i>	Alcaloïdes : jatrorrhizine	Arens et al., 1985
Berberidaceae	<i>Podophyllum hexandrum</i>	Alcaloïdes : corytuberine, magnoflorine, muricinine , Autres molécules : podophyllotoxine	Huang et al., 2017, Marques et al., 2014
Berberidaceae	<i>Podophyllum peltatum</i>	Alcaloïdes : magnoflorine, Autres molécules : demethylepipodophylotoxine, podophyllotoxine	Huang et al., 2017, Marques et al., 2014, Sinkule, 1984
Circaeasteraceae	<i>Circaeaster agrestis</i>		Kubitzki, 1995
Circaeasteraceae	<i>Kingdonia uniflora</i>		Kubitzki, 1995
Eupteleaceae	<i>Euptelea polyandra</i>	Saponines	Murakami et al., 2001
Lardizabalaceae	<i>Akebia quinata</i>	Saponines	Ikuta, 1995
Lardizabalaceae	<i>Sargentodox cuneata</i>	Alcaloïdes Saponines	Li et al., 2006
Lardizabalaceae	<i>Sinofranchetia chinensis</i>	Alcaloïdes : sinofranine	Xu et al., 2004
Menispermaceae	<i>Albertisia delagoensis</i>	Alcaloïdes : roemrefidine	Hawkes et al., 2011
Menispermaceae	<i>Albertisia villosa</i>	Alcaloïdes : cycleanine, cocsoline, desmethylcycleanine	Lohombo-Ekomba et al., 2004

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Menispermaceae	<i>Anamirta cocculus</i>	Autres molécules : picrotoxine	Jablonski et al., 2008
Menispermaceae	<i>Anisocyclus cymosa</i>	Alcaloïdes : liriodenine, roemrefidine, stephenanthrine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Chasmanthera depens</i>	Alcaloïdes : columbamine, dehydrocorydalmine, jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine, reticuline, stepharine	Ikuta et al., 1988, Rüffer, 1985
Menispermaceae	<i>Cissampelos fasciculata</i>	Alcaloïdes : corydine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Cissampelos pareira</i>	Alcaloïdes : bulbocapnine, corytuberine, magnoflorine, norrufescine, nuciferine, Saponines	Guinaudeau et al., 1994, Hullatti et al., 2010
Menispermaceae	<i>Cocculus birsutus</i>	Alcaloïdes : magnoflorine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Cocculus laurifolius</i>	Alcaloïdes : coccoline, coccolinine, coccludienone, coccludinone, cocculimine, cocculitine, cocculitinine, cocconvine, cocconvinine, cocclaurine, isococculidine, isococculine, laudanidine, laurifine, laurifinine, laurifoline, laurifonine, magnoflorine, menisperine, reticuline, sebiferine, stepharine	Bhakuni et al., 1980, Shamma et al., 1985
Menispermaceae	<i>Cocculus trilobus</i>	Acide carboxylique : acide aristolochique	Kumar et al., 2003

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Menispermaceae	<i>Cyclea atjebensis</i>	Alcaloïdes : formylornantenine, laurotetanine, nornantenine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Cyclea barbata</i>	Alcaloïdes : magnoflorine	Verpoorte et al., 1982
Menispermaceae	<i>Cyclea laxiflora</i>	Alcaloïdes : dicentrine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Cyclea peltata</i>	Alcaloïdes : bebeerine, cycleacurine, cycleadrine, cycleanine, cycleanorine, cycleapeltine, fangchinoline, hayatidine, hayatine, hayatinine, isochondrodendrine, tetrandrine, Saponines, Tannins	Hullatti et al., 2010, Hullatti et al., 2011, Shine et al., 2014
Menispermaceae	<i>Cyclea racemosa</i>	Alcaloïdes : curine, cyclanoline, methylyhayatidine, racemosidine, racemosinine, steponine	Wang, Chen et al., 2010
Menispermaceae	<i>Cyclea tonkinensis</i>	Alcaloïdes : cissampentine	Wang et al., 2015
Menispermaceae	<i>Cyclea wattii</i>	Alcaloïdes : curine, cyclanoline, steponine, wattisine	Gong et al., 2017, Wang et al., 2010
Menispermaceae	<i>Dioscoreophyllum comminsii</i>	Alcaloïdes : columbamine, jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine	Ikuta et al., 1988, Rüffer, 1985, Shamma et al., 1985
Menispermaceae	<i>Diploclisia affinis</i>	Alcaloïdes : acutumine, asimilobine, reticuline, stepholidine	Wang et al., 2008
Menispermaceae	<i>Epinetrum villosum</i>	Alcaloïdes : coccoline, cycleanine, isochondodendrine	Otshudi et al., 2005

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Menispermaceae	<i>Fibraurea recisa</i>	Alcaloïdes : roemerine	Ma et al., 2015
Menispermaceae	<i>Heptacyclum zenkeri</i>	Alcaloïdes : jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine	Duah et al., 1981
Menispermaceae	<i>Limacia cuspidata</i>	Alcaloïdes : cuspidaline, limacine, limacusine	Tomita et al., 1967
Menispermaceae	<i>Menispermaceae</i>	Alcaloïdes : jatrorrhizine, palmatine	Ikuta et al., 1988
Menispermaceae	<i>Menispermum canadense</i>	Alcaloïdes : palmatine	Rüffer, 1985
Menispermaceae	<i>Menispermum dauricum</i>	Alcaloïdes : dauriporphine, menisporphine	Shamma et al., 1985
Menispermaceae	<i>Pachygone ovata</i>	Alcaloïdes : isoboldine, liriodenine, magnoflorine	Shamma et al., 1985
Menispermaceae	<i>Penianthus zenkeri</i>	Alcaloïdes : jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine	Duah et al., 1981
Menispermaceae	<i>Pycnarrhena novoguineensis</i>	Alcaloïdes : magnoflorine	Verpoorte et al., 1982
Menispermaceae	<i>Sciadotenia toxifera</i>	Alcaloïdes : atherospermidine, cavanine, dimethylcurine, epinorcycleanine, isochondodendrine, lakshminine, sciadenine, sciadoferine, sciadoline, telitoxine	Bentley, 2002, Killmer et al., 2003
Menispermaceae	<i>Sinomenium acutum</i>	Alcaloïdes : dauriporphine, sinomendine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Sphenocentrum jollyanum</i>	Alcaloïdes, Saponines	Olorunnisola et al., 2017
Menispermaceae	<i>Spirospermum penduliflorum</i>	Alcaloïdes : demethyltetrandrine,	Rafamantanana et al., 2012, Ratsimamanga-Urverg et al., 1992

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		dicentrine, limacine, neolitsine	
Menispermaceae	<i>Stephania brachyandra</i>	Alcaloïdes : crebanine, dicentrine, stephanine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania cepharantha</i>	Alcaloïdes : aromoline, berbamine, cepharadione, cepharanone, isocorydine, liriodenine, lysicamine, norcepharadione	Guinaudeau et al., 1994, Kumar et al., 2003, Ruffer, 1985
Menispermaceae	<i>Stephania dentifolia</i>	Alcaloïdes : crebanine, dehydrocrebanine, dehydrodicentrine, dicentrine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania dinklagei</i>	Alcaloïdes : corydine, dicentrinone, liriodendronine, liriodenine	Bentley, 2002
Menispermaceae	<i>Stephania disciflora</i>	Alcaloïdes : dehydroroemerine, dicentrine, isocorydine, roemerine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania dolichopoda</i>	Alcaloïdes : isocorydine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania epigea</i>	Alcaloïdes : dicentrine, oliveroline	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania excentrica</i>	Alcaloïdes : isoboldine, oxoanobine, oxoputerine, roemerine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania glabra</i>	Alcaloïdes : stepharine	Ruffer, 1985
Menispermaceae	<i>Stephania gracilentia</i>	Alcaloïdes : magnoflorine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania hainanensis</i>	Alcaloïdes : crebanine, dehydrocrebanine, oxocrebanine	Guinaudeau et al., 1994

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Menispermaceae	<i>Stephania japonica</i>	Alcaloïdes : bebeerine, columbamine, jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine	Hullatti et al., 2011, Ikuta et al., 1988, Rüffer, 1985
Menispermaceae	<i>Stephania lincangensis</i>	Alcaloïdes : corydine, isocorydine, roemerine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania macrantha</i>	Alcaloïdes : corydine, isocorydine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania officinarum</i>	Alcaloïdes : corytuberine, crebanine, isoboldine, isocorydine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania pierrei</i>	Alcaloïdes : anonaine, asimilobine, cassythicine, dicentrine, isocorydine, isolaureline, magnoflorine, nordicentrine, phanostenine, roemeroline, xylopine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania sasakii</i>	Alcaloïdes : bisaknadinine, cepharadione, dehydrocrebanine, dehydrostesakine, dioxodehydrocrebani ne, isocorydine, lanuginosine, liriodenine, palmatine, stesakine	Kumar et al., 2003, Kunimoto et al., 1980
Menispermaceae	<i>Stephania succifera</i>	Alcaloïdes : crebanine, dehydrocrebanine, oxocrebanine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania sutchuenensis</i>	Alcaloïdes : liriodenine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania tetrandra</i>	Alcaloïdes : argentinine, cassameridine,	Guinaudeau et al., 1994

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		cassythicine, corydione, magnoflorine, nantenine, oxonantenine, stephadione, stephenanthrine	
Menispermaceae	<i>Stephania yunnanensis</i>	Alcaloïdes : crebanine, dehydrocrebanine, dehydroroemerine, dehydrostephanine, isocorydine, isolaureline, roemerine, stephanine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Stephania zippeliana</i>	Alcaloïdes : corydine, crebanine, dicentrine, dicentrinone, epiglaufidine, oxostephanine, stesakine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Strychnopsis thouarsii</i>	Alcaloïdes : demethyltetrandrine, isocorydine, limacine, liriotulipiferine, methyllindcarpine, predicentrine, sinococuline, tazopsine	Carraz et al., 2008, Guinaudeau et al., 1994, Ratsimamanga- Urverg et al., 1992
Menispermaceae	<i>Synclisia scabrida</i>	Alcaloïdes : coccoline, coccoline, cycleanine, norcycleanine , Glycosides : de type cardiotoniques, Saponines, Tannins	Ohiri et al., 1983, Onwudiwe et al., 2012, Sokomba et al., 1986
Menispermaceae	<i>Telitoxicum glaziovii</i>	Alcaloïdes : lysicamine, methylmoschatoline, telazoline	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Telitoxicum krukovii</i>	Alcaloïdes : telikovine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Telitoxium peruviamum</i>	Alcaloïdes : telazoline	Killmer et al., 2003

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Menispermaceae	<i>Tiliacora triandra</i>	Alcaloïdes : magnoflorine	Guinaudeau et al., 1994
Menispermaceae	<i>Tinospora caffra</i>	Alcaloïdes : columbamine, jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine	Ikuta et al., 1988, Rüffer, 1985,
Menispermaceae	<i>Tinospora capillipes</i>	Alcaloïdes : magnoflorine, menisperine	Shamma et al., 1985
Menispermaceae	<i>Tinospora cordifolia</i>	Alcaloïdes : berberine	Cicero et al., 2016
Menispermaceae	<i>Tinospora crispa</i>	Alcaloïdes : acetylnornuciferine, columbamine, formylanonaine, formylornuciferine, higenamine, jatrorrhizine, palmatine	Guinaudeau et al., 1994, Ikuta et al., 1988, Rüffer, 1985, Zhang et al., 2017
Menispermaceae	<i>Tinospora malabarica</i>	Alcaloïdes : formylanonaine, magnoflorine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Adlumia fungosa</i>	Alcaloïdes : adlumidine, bicuculline	Blaskó et al., 1982, Manske, 1950
Papaveraceae	<i>Argemone alba</i>	Alcaloïdes : berberine, sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Argemone grandiflora</i>	Alcaloïdes : armepavine, berbamine, berberinechelerythrine, chelidonine, coptisine, jatrorrhizine, obaberine, sanguinarine, stylophine	Hakim et al., 1961, Kukula-Koch, 2017
Papaveraceae	<i>Argemone mexicana</i>	Alcaloïdes : berbamine, berberine, chelerythrine, chelidonine, coptisine, dihydrosanguinarine,	Allred et al., 1991, Cicero et al., 2016, Hakim et al., 1961, Kukula-Koch, 2017, Rüffer, 1985

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		magnoflorine, obaberine, palmatine, sanguinarine, stylophine	
Papaveraceae	<i>Argemone ochroleuca</i>	Alcaloïdes : armepavine, berberine, chelerythrine, chelidonine, sanguinarine	Kukula-Koch, 2017
Papaveraceae	<i>Argemone platyceras</i>	Alcaloïdes : berberine, chelerythrine, coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Argemone polyanthemus</i>	Alcaloïdes	Allred et al., 1991
Papaveraceae	<i>Bocconia pearcei</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Ceratocarpus heterocarpa</i>	Alcaloïdes : berbérine, cularine, dihydrosanguinarine, isocularine, protopine, ribasine	Valpuesta et al., 1995
Papaveraceae	<i>Ceratocarpus palaestinus</i>	Alcaloïdes : glaucine, isoboldine, norglucine, thaliporphine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Chelidonium japonica</i>	Alcaloïdes : dihydrosanguinarine, norsanguinarine, oxosanguinarine, protopine	Rüffer, 1985
Papaveraceae	<i>Chelidonium majus</i>	Alcaloïdes : allocryptopine, armepavine, berberine, chelerythrine, chelidonine, coptisine, coptisine, cryptopine, dimethylhernovine, magnoflorine, palmatine, protopine,	Barreto et al., 2003, Hakim et al., 1961, Hiller et al., 1998, Kukula-Koch, 2017, Och et al., 2017, Rüffer, 1985, Wink, 2010, Zuo et al., 2009

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		sanguinarine, stylopine	
Papaveraceae	<i>Corydalis aurea</i>	Alcaloïdes : bicuculline, bulbocapnine, alcaloïdes de type protoberberine, alcaloïdes de type apomorphine	Blaskó et al., 1982, Welch et al., 1934, Wink, 2010
Papaveraceae	<i>Corydalis bulbosa</i>	Alcaloïdes : bulbodione, dehydroglaucine	Shamma et al., 1985
Papaveraceae	<i>Corydalis bungeana</i>	Alcaloïdes : isoboldine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Corydalis caseana</i>	Alcaloïdes : bicuculline, bulbocapnine, alcaloïdes de type protoberberine, alcaloïdes de type apomorphine	Blaskó et al., 1982, Wink, 2010
Papaveraceae	<i>Corydalis caucasica</i>	Alcaloïdes : bulbocapnine, isoboldine, methyllaurotetanine, norisocorydine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Corydalis cava</i>	Alcaloïdes : bulbocapnine, capnoidine, coptisine, corydaline, corydine, dimethylhernovine, narcotine, protopine, sanguinarine	Blaskó et al., 1982, Och et al., 2017, Wink, 2010
Papaveraceae	<i>Corydalis chaerophylla</i>	Alcaloïdes : berberine, chelerythrine, coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1691
Papaveraceae	<i>Corydalis cheilanthifolia</i>	Alcaloïdes : berberine, coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1691
Papaveraceae	<i>Corydalis claviculata</i>	Alcaloïdes : isoboldine	Guinaudeau et al., 1994

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Papaveraceae	<i>Corydalis crystallina</i>	Alcaloïdes : bicuculline, capnoidine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis decumbens</i>	Alcaloïdes : adlumidine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis flavula</i>	Alcaloïdes : bulbocapnine, alcaloïdes de type protoberberine, alcaloïdes de type apomorphine	Wink, 2010
Papaveraceae	<i>Corydalis fumbrillifera</i>	Alcaloïdes : hydrastine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis gigantea</i>	Alcaloïdes : adlumidine, bicuculline, capnoidine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis glauca</i>	Alcaloïdes : berberine, coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1691
Papaveraceae	<i>Corydalis gortschakovii</i>	Alcaloïdes : bicuculline, capnoidine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis govaniiana</i>	Alcaloïdes : berberine, bicuculline, coptisine, corlumine	Blaskó et al., 1982, Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Corydalis hsuchowensis</i>	Alcaloïdes : bulbocapnine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Corydalis humosa</i>	Alcaloïdes : bicuculline	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis incisa</i>	Alcaloïdes : acetylcorynoline, adlumidine, corynoline, corynoxine, corypalmine, luguine, oxocorynoline, magnoflorine, norsanguinarine, protopine	Bentley, 2002, Blaskó et al., 1982, Manske, 1950, Rüffer, 1985
Papaveraceae	<i>Corydalis integra</i>	Alcaloïdes : bulbocapnine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Corydalis intermedia</i>	Alcaloïdes : bulbocapnine,	Guinaudeau et al., 1994

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		isoboldine, magnoflorine	
Papaveraceae	<i>Corydalis lutea</i>	Alcaloïdes : berberine, bicuculline, coptisine, isocorydine, rhopalotine	Blaskó et al., 1982, Guinaudeau et al., 1994, Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Corydalis marshalliana</i>	Alcaloïdes : bicuculline, capnoidine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis meifolia</i>	Alcaloïdes : berberine, coptisine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Corydalis nobilis</i>	Alcaloïdes : bicuculline, corlumine, corytuberine, isoboldine	Blaskó et al., 1982, Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Corydalis ochotensis</i>	Alcaloïdes : adlumidine, bicuculline	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis ochroleuca</i>	Alcaloïdes : adlumidine, bicuculline	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis ophiocarpa</i>	Alcaloïdes : protopine, sanguinarine	Rüffer, 1985
Papaveraceae	<i>Corydalis pallida</i>	Alcaloïdes : magnoflorine, norsanguinarine, protopine	Rüffer, 1985
Papaveraceae	<i>Corydalis platycarpa</i>	Alcaloïdes : bicuculline	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis pseudoadunca</i>	Alcaloïdes : bicuculline, capnoidine, isohydrastidine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis remota</i>	Alcaloïdes : adlumidine, bicuculline	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis rosea</i>	Alcaloïdes : adlumidine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis rutifolia</i>	Alcaloïdes : bulbocapnine, isoboldine	Guinaudeau et al., 1994

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Papaveraceae	<i>Corydalis scouleri</i>	Alcaloïdes : bicuculline, capnoidine, corlumidine, corlumine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis semenovii</i>	Alcaloïdes : corytuberine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Corydalis sempervirens</i>	Alcaloïdes : bicuculline, capnoidine	Blaskó et al., 1982, Welch et al., 1934
Papaveraceae	<i>Corydalis severtzovii</i>	Alcaloïdes : bicuculline, corlumine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis sibirica</i>	Alcaloïdes : adlumidine, bicuculline, corlumine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis solida</i>	Alcaloïdes : bulbocapnine, isoboldine, isocorydine, predicentrine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Corydalis stewartii</i>	Alcaloïdes : domesticine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Corydalis stricta</i>	Alcaloïdes : hydrastine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Corydalis thalictrifolia</i>	Alcaloïdes : adlumidine	Blaskó et al., 1982, Manske, 1950
Papaveraceae	<i>Corydalis vaginans</i>	Alcaloïdes : bicuculline	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Dactylicapnos scandens</i>	Alcaloïdes : corydine, glaucine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Dactylicapnos torulosa</i>	Alcaloïdes : isocorydine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Dicentra crisantha</i>	Alcaloïdes : bicuculline	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Dicentra cucullaria</i>	Alcaloïdes : bicuculline, corlumine	Blaskó et al., 1982, Welch et al., 1934
Papaveraceae	<i>Dicentra eximia</i>	Alcaloïdes : corydine, dicentrine, glaucine	Battersby et al., 1971
Papaveraceae	<i>Dicentra formosa</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1691
Papaveraceae	<i>Dicentra ochroleuca</i>	Alcaloïdes : bicuculline	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Dicentra peregrina</i>	Alcaloïdes : corydine, dicentrine, isoboldine,	Rüffer, 1985, Shamma et al., 1985

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		isocorydine, magnoflorine, norsanguinarine, perdicentrine, protopine	
Papaveraceae	<i>Dicentra spectabilis</i>	Alcaloïdes : corydine, protopine, sanguinarine	Hakim et al., 1691, Och et al., 2017, Shamma et al., 1985
Papaveraceae	<i>Dicranostigma franchetianum</i>	Alcaloïdes : chelerythrine, coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1691
Papaveraceae	<i>Dicranostigma lactuoides</i>	Alcaloïdes : chelerythrine, coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1691
Papaveraceae	<i>Eschscholzia caespitosa</i>	Alcaloïdes : chelerythrine, coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1691
Papaveraceae	<i>Eschscholzia californica</i>	Alcaloïdes : arnepavine, berberine, chelerythrine, chelirubine, coptisine, dihydrochelerythrine, dihydrochelirubine, dihydromacarpine, dihydrosanguinarine, isocorydine, jatrorrhizine, magnoflorine, methyllaurotetanine, norsanguinarine, oxosanguinarine, palmatine, protopine, sanguinarine, stylopine	Cicero et al., 2016, Hakim et al., 1961, Kukula-Koch, 2017, Ruffer, 1985, Shamma et al., 1985
Papaveraceae	<i>Eschscholzia lobbii</i>	Alcaloïdes : chelerythrine, coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1691
Papaveraceae	<i>Fumaria capreolata</i>	Alcaloïdes : coclaurine, coptisine, dehydrocheilanthisfoli	Ruffer, 1985

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		ne, isoboldine, magnoflorine, pallidine, protopine, reticuline, scoulerine, sanguinarine	
Papaveraceae	<i>Fumaria indica</i>	Alcaloïdes : adlumidine, bicuculline, coptisine, lastourvilline, sanguinarine	Blaskó et al., 1982, Guinaudeau et al., 1994, Hakim e al., 1961
Papaveraceae	<i>Fumaria micrantha</i>	Alcaloïdes : coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1691
Papaveraceae	<i>Fumaria officinalis</i>	Alcaloïdes : adlumine, chelidonine, coptisine, corlumine, corydamine, cryptopine, dihydrofumariline, fumaricine, fumariline, fumaritine, fumarophycine, hydrastine, methylfumarophycine, methylsinactine, parfumine, protopine, sanguinarine, scoulerine, sinactine, stylopine	Hakim et al., 1961, MacLean et al., 1969, Mardirossian et al., 1983, Och et al., 2017, Rakotondramasy-Rabesiaka et al., 2007, Seger et al., 2004
Papaveraceae	<i>Fumaria parviflora</i>	Alcaloïdes : adlumidine, bicuculline, corlumine, hydrastine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Fumaria schleicheri</i>	Alcaloïdes : bicuculline, hydrastine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Fumaria vaillantii</i>	Alcaloïdes : bicuculline, capnoidine, coptisine, hydrastine, sanguinarine	Blaskó et al., 1982, Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Glaucium arabicum</i>	Alcaloïdes : isoboldine,	Guinaudeau et al., 1994

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		magnoflorine, thaliporphine	
Papaveraceae	<i>Glaucium corniculatum</i>	Alcaloïdes : allocryptopine, chelerythrine, coptisine, corydine, dehydrocorydine, glaucine, glaufidine, isocorydine, norbracteoline, predicentrine, protopine, sanguinarine, thalicmidine, thaliporphine	Bentley, 2002, Hakim et al., 1961, Shamma et al., 1985
Papaveraceae	<i>Glaucium elegans</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Glaucium fimbrilligerum</i>	Alcaloïdes : corydine, epiglaufidine, glaufidine, isoboldine, isocorytuberine, magnoflorine, norisocorydine, sanguinarine	Hakim et al., 1961, Shamma et al., 1985
Papaveraceae	<i>Glaucium flavum</i>	Alcaloïdes : allocryptopine, armepavine, berberine, cataline, chlerythrine, corunnine, corydine, dehydroglaucine, dihydropontvedrine, dimethylhernovine, glaucine, isoboldine, isocorydine, jatrorrhizine, magnoflorine, oxoglaucine, protopine, sanguinarine, tetrahydroglaucine	Bentley, 2002, Guinaudeau et al., 1994, Hakim et al., 1961, Kukula-Koch, 2017, Och et al., 2017, Wink, 2010
Papaveraceae	<i>Glaucium vitellinum</i>	Alcaloïdes : epiglaufidine, glaufidine, sanguinarine	Hakim et al., 1961, Shamma et al., 1985

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Papaveraceae	<i>Hypecoum grandiflorum</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Macleaya cordata</i>	Alcaloïdes : allocryptopine, berberine, chelerythrine, chelidonine, chelirubine, coptisine, dihydrosanguinarine, norsanguinarine, oxosanguinarine, protopine, sanguinarine	Hakim et al., 1961, Och et al., 2017, Ruffer, 1985
Papaveraceae	<i>Macleaya microcarpa</i>	Alcaloïdes : allocryptopine, chelerythrine, coptisine, protopine, sanguinarine	Hakim et al., 1961, Ruffer, 1985
Papaveraceae	<i>Meconopsis aculeata</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Meconopsis betonicifolia</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Meconopsis cambrica</i>	Alcaloïdes : coptisine, dimethylhernovine, protopine, sanguinarine	Hakim et al., 1961, Och et al., 2017
Papaveraceae	<i>Meconopsis dhwojii</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Meconopsis horridula</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Meconopsis latifolia</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Meconopsis paniculata</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Meconopsis rudis</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Papaver aculeatum</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Papaver albiflorum</i>	Alcaloïdes : corytuberine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Papaver apokrinomenon</i>	Alcaloïdes : dehydroglaucine, dehydroroemerine, glaucine,	Shamma et al., 1985

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		methyllaurotetanine, roemerine	
Papaveraceae	<i>Papaver argemone</i>	Alcaloïdes : armepavine, berberine, chelerythrine, corytuberine, magnoflorine, methylcoclaurine, palmatine, sanguinarine	Guinaudeau et al., 1994, Kukula-Koch, 2017
Papaveraceae	<i>Papaver atlanticum</i>	Alcaloïdes : coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Papaver bracteatum</i>	Alcaloïdes : armepavine, berberine, chelerythrine, chelirubine, dihydrosanguinarine, isothebaine, magnoflorine, methylcorydaldine, norsanguinarine, obaberine, oxosanguinarine, palmatine, protopine, sanguinarine, stylopine, thebaine	Guinaudeau et al., 1994, Krane et al., 1982, Kukula-Koch, 2017, Ruffer, 1985
Papaveraceae	<i>Papaver caucasicum</i>	Alcaloïdes : armepavine, chelerythrine, jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine, sanguinarine	Kukula-Koch, 2017
Papaveraceae	<i>Papaver commutatum</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Papaver confine</i>	Alcaloïdes : corydine, corytuberine, isocorydine, roemerine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Papaver crocetum</i>	Alcaloïdes : armepavine, berberine, chelerythrine,	Kukula-Koch, 2017

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine, sanguinarine	
Papaveraceae	<i>Papaver dubium</i>	Alcaloïdes : berberine, coptisine, corytuberine, roemerine, roemrefidine, sanguinarine	Guinaudeau et al., 1994, Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Papaver fugax</i>	Alcaloïdes : narcotine, roemerine, roemeroline	Blaskó et al., 1982, Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Papaver glaucum</i>	Alcaloïdes : coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Papaver heldreichii</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Papaver hybridum</i>	Alcaloïdes : berberine, coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Papaver lapponicum</i>	Alcaloïdes : armepavine, berberine, chelerythrine, jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine, sanguinarine	Kukula-Koch, 2017
Papaveraceae	<i>Papaver monanthum</i>	Alcaloïdes : coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Papaver nudicaule</i>	Alcaloïdes : armepavine, berberine, chelerythrine, coptisine, palmatine, sanguinarine	Allred et al., 1991, Hakim et al., 1961, Kukula-Koch, 2017
Papaveraceae	<i>Papaver orientale</i>	Alcaloïdes : armepavine, berberine, bracteoline, coptisine, corytuberine, dehydroisothebaine, dihydrosanguinarine, isoboldine,	Guang Ma et al., 2000, Guinaudeau et al., 1994, Hakim et al., 1961, Kukula-Koch, 2017, Ruffer, 1985, Shamma et al., 1985

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		isothébaïne, jatrorrhizine, magnoflorine, méthylisothébaïne, orientalidine, orientidine, orientine, orientinine, oxosanguinarine, papavoriendine, papavorientine, protopine, sanguinarine, stylopine	
Papaveraceae	<i>Papaver paenifolium</i>	Alcaloïdes : narcotine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Papaver pavoninum</i>	Alcaloïdes : coptisine, corydine, isocorydine, magnoflorine	Guinaudeau et al., 1994, Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Papaver persicum</i>	Alcaloïdes : narcotine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Papaver pilosum</i>	Alcaloïdes : armepavine, berberine, chelerythrine, coptisine, dehydroglaucine, dehydroroemerine, glaucine, magnoflorine, mecambrine, methylcocclaurine, palmatine, roemerine, sanguinarine	Hakim et al., 1961, Kukula-Koch, 2017, Shamma et al., 1985
Papaveraceae	<i>Papaver pseudo-orientale</i>	Alcaloïdes : berberine, chelerythrine, chelidonine, jatrorrhizine, obaberine, palmatine, sanguinarine, stylopine	Kukula-Koch, 2017
Papaveraceae	<i>Papaver rhoeas</i>	Alcaloïdes : armepavine, berberine, chelerythrine, codeine, coptisine,	Guinaudeau et al., 1994, Hakim et al., 1961, Kukula-Koch, 2017, Ruffer, 1985, Wink, 2010

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		corytuberine, dihydrosanguinarine, isoboldine, isocorydine, jatrorrhizine, magnoflorine, methylcoclaurine, morphine, narcotine, norsanguinarine, oxosanguinarine, palmatine, protopine, rhoeadine, roemerine, sanguinarine, thebaine	
Papaveraceae	<i>Papaver rhopalothece</i>	Alcaloïdes : isocorydine, rhopalotine, roemerine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Papaver setigerum</i>	Alcaloïdes : codeine, coptisine, dihydrosanguinarine, magnoflorine, narcotine, narcotoline, norsanguinarine, oxosanguinarine, protopine, sanguinarine	Blaskó et al., 1982, Hakim et al., 1961, Rüffer, 1985
Papaveraceae	<i>Papaver somniferum</i>	Alcaloïdes : codeine, coptisine, cryptopine, dihydrosanguinarine, magnoflorine, morphine, narcotine, narcotoline, norsanguinarine, oxosanguinarine, protopine, sanguinarine	Allred et al., 1991, Blaskó et al., 1982, Hakim et al., 1961, Rüffer, 1985
Papaveraceae	<i>Papaver triniifolium</i>	Alcaloïdes : cheilanthifoline, coptisine, crykonisine, floripavidine, mecambrine,	Bentley, 2002, Hakim et al., 1961, Shamma et al., 1985

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		narcotine, isocorypalmine, oreodine, oreogenine, rhoeadine, rhoeagenine, sanguinarine, sinactine	
Papaveraceae	<i>Papaver urbanium</i>	Alcaloïdes : methycorydaldine	Krane et al., 1982
Papaveraceae	<i>Platycapnos saxicola</i>	Alcaloïdes : glaucine, sinoacutine	Guinaudeau et al., 1994, Suau et al., 1991
Papaveraceae	<i>Platycapnos spicata</i>	Alcaloïdes : corunnine, dehydroglaucine, dehydronantenine, domesticine, glaucine, glaucine methine, isodomesticine, methylateroline, methyllaurotetanine, methylsecoglaucine, nandazurine, nantenine, oxonantenine, oxoglaucine, pontevedrine, predicentrine, protopine, thalicmidine, thalicthuberine, thaliporphine	Blanco et al., 1993, Guinaudeau et al., 1994, Kumar et al., 2003, Orallo et al., 2001
Papaveraceae	<i>Platycapnos tenuiloba</i>	Alcaloïdes : glaucine, nantenine, thalicthuberine	Guinaudeau et al., 1994, Suau et al., 1991
Papaveraceae	<i>Pteridophyllum racemosum</i>	Alcaloïdes : sanguinarine, chelerythrine	Dostàl et Potacek, 1990
Papaveraceae	<i>Roemeria rhoeadiflora</i>	Alcaloïdes : coptisine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Sanguinaria canadensis</i>	Alcaloïdes : sanguinarine	Hakim et al., 1961, Patel et al., 2013

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Papaveraceae	<i>Sarcocapnos baetica</i>	Alcaloïdes : glaucine, oxoglaucine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Sarcocapnos crassifolia</i>	Alcaloïdes : glaucine, isoboldine, methyllaurotetanine, oxoglaucine	Guinaudeau et al., 1994
Papaveraceae	<i>Sarcocapnos enneaphylla</i>	Alcaloïdes : dehydroglaucine, glaucine, glaucine methine, isocorydine, oxoglaucine, pontevedrine	Guinaudeau et al., 1994, Kumar et al., 2003
Papaveraceae	<i>Sarcocapnos saetabensis</i>	Alcaloïdes : dehydroglaucine, glaucine, isocorydine, oxoglaucine, pontevedrine	Guinaudeau et al., 1994, Kumar et al., 2003
Papaveraceae	<i>Stylomecon heterophylla</i>	Alcaloïdes : hydrastine	Blaskó et al., 1982
Papaveraceae	<i>Stylophorum diphyllum</i>	Alcaloïdes : chelerythrine, coptisine, sanguinarine	Hakim et al., 1961
Papaveraceae	<i>Stylophorum lasiocarpum</i>	Alcaloïdes : corytuberine, isoboldine, magnoflorine	Guinaudeau et al., 1994
Ranunculaceae	<i>Aconitum</i>	Alcaloïdes : acetylaconitine, aconitine, deacetylappaconitin, denudatine, dioscorine, heteratisine, hetidine, hetisine, hypaconitine, jesaconitine, lappaconitine, lycoctonine, mesaconitine, napelline, ranaconine, Autres molécules : sapogenines, protoanemonine	Ameri, 1998, Crosby, 2004, Hao et al., 2015, Huai et al., 2010, Ichinohe et al., 2004, Kaneko et al., 2006, Ohno et al., 1992, Ohno, 2014, Xiao et al., 2006

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Ranunculaceae	<i>Aconitum contortum</i>	Alcaloïde : hetidine	Xiao et al., 2006
Ranunculaceae	<i>Aconitum anthora</i>	Alcaloïde : aconitine	Bruni et al., 2010
Ranunculaceae	<i>Aconitum arcuatum</i>	Alcaloïdes	Saidkhodzhaeva et al., 2001
Ranunculaceae	<i>Aconitum brachypodum</i>	Alcaloïde : aconitine	Xiao et al., 2006
Ranunculaceae	<i>Aconitum carmichaelii</i>	Alcaloïdes : acetylneoline, aconitine, anisoyleoline, crassicauline, foresaconitine, hypaconitine, mesaconitine, neoline	Csupor et al., 2011, Huai et al., 2010, Jabeen et al., 2011, Li et al., 2008, Shim et al., 2003
Ranunculaceae	<i>Aconitum chasmanthum</i>	Alcaloïdes : aconitine, indaconitine, pseudoaconine	Jabeen et al., 2011, Miana et al., 1971, Shankar, 2003
Ranunculaceae	<i>Aconitum cochleare</i>	Alcaloïde : talatisamine	Kolak et al., 2005, Ozturk et al., 2008
Ranunculaceae	<i>Aconitum columbianum</i>	Alcaloïdes	Allred et al., 1991
Ranunculaceae	<i>Aconitum degenii</i>	Alcaloïde : aconitine	Bruni et al., 2010
Ranunculaceae	<i>Aconitum ferox</i>	Alcaloïdes : aconitine, pseudoaconitine = nepaline	Deore et al., 2013, Hanuman et al., 1993, Rokaya et al., 2010
Ranunculaceae	<i>Aconitum flavum</i>	Alcaloïdes : acetylaconitine, aconitine	Ameri, 1998, Jabeen et al., 2011
Ranunculaceae	<i>Aconitum gigas</i>	Alcaloïdes : gigactonine, lycaconitine, lycoctonine	Ichinohe et al., 2004
Ranunculaceae	<i>Aconitum heterophyllum</i>	Alcaloïdes : aconitine, delphatine, heteratisine, hetisine, lappaconitine, lycoctonine	Ahmad et al., 2008, Jacobs et al., 1942, Rokaya et al., 2010, Shankar, 2003
Ranunculaceae	<i>Aconitum japonicum</i>	Alcaloïdes : aconitine, delcosine, hypaconitine, jesaconitine, mesaconitine, neoline	Ito et al., 1996, Jabeen et al., 2011, Wada et al., 1994

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Ranunculaceae	<i>Aconitum kamtchaticum</i>	Alcaloïdes : hypaconitine, mesaconitine	Ichinohe et al., 2004
Ranunculaceae	<i>Aconitum karakolicum</i>	Alcaloïdes : aconitine	Atta-ur-Rahman et al., 2005, Jabeen et al., 2011
Ranunculaceae	<i>Aconitum kusnezoffii</i>	Alcaloïdes : aconitine, hypaconitine, mesaconitine	Csupor et al., 2011, Jabeen et al., 2011
Ranunculaceae	<i>Aconitum lycoctonum</i>	Alcaloïdes : aconitine, lycoctonine, mesacotinine	Bruni et al., 2010, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Aconitum napellus</i>	Alcaloïdes : aconitine, hypaconitine, lycoctonine, mesacotinine, napelline, neoline, neopelline	All-Taweel, 2007, Ameri, 1998, Bruni et al., 2010, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Aconitum neosachalinense</i>	Alcaloïdes : isodelphinine, miyaconitine	Ichinohe et al., 2004
Ranunculaceae	<i>Aconitum orientale</i>	Alcaloïdes : acetylappaconitine, cammaconine, gigactonine, lappaconitine, lycoctonine, ranaconitine	Manukov et al., 1991
Ranunculaceae	<i>Aconitum pendulum</i>	Alcaloïde : aconitine	Xiao et al., 2006
Ranunculaceae	<i>Aconitum polyschistum</i>	Alcaloïde : aconitine	Xiao et al., 2006
Ranunculaceae	<i>Aconitum sachalinense</i>	Alcaloïdes : aconitine, jesaconitine, mesaconitine	Ichinohe et al., 2004
Ranunculaceae	<i>Aconitum sczukinii</i>	Alcaloïde : aconitine	Xiao et al., 2006
Ranunculaceae	<i>Aconitum violaceum</i>	Alcaloïdes :	Miana et al., 1971
Ranunculaceae	<i>Aconitum volubile</i>	Alcaloïde : aconitine	Xiao et al., 2006
Ranunculaceae	<i>Aconitum yesoense</i>	Alcaloïdes : chasmanine, jesaconitine, mesaconitine, napelline, neoline	Ichinohe et al., 2004
Ranunculaceae	<i>Actaea racemosa</i>	Alcaloïde : cimipronidine,	Al-Taweel, 2007, Gödecke et al., 2009

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		Glycosides : actein,, cimicifugoside	
Ranunculaceae	<i>Actaea rubra</i>	Glycosides	Allred et al., 1991, Campbell, 1954, Patel et al., 2013
Ranunculaceae	<i>Actaea spicata</i>	Alcaloïdes : corytuberine, magnoflorine , Autre molécule : protoanemonine	Butnariu, 2017, Colombo et al., 2009, Ozturk et al., 2008
Ranunculaceae	<i>Adonis aestivalis</i>	Alcaloïdes : corytuberine, magnoflorine, Glycosides : adonitoxine, cymarine, epi-periplogénine, helveticoside, ranunculine, strophanthine, vernadigine, Autres molécules : protoanemonine	Al-Quran, 2005, Ozturk et al., 2008, Puschner, 2004, Slavík et al., 1987, Wink, 2010, Woods et al., 2004
Ranunculaceae	<i>Adonis vernalis</i>	Alcaloïdes : corytuberine, magnoflorine, Glycosides : adonitoxine, vernadigine	Al-Taweel, 2007, Slavík et al., 1987, Wink, 2010, Woods et al., 2004
Ranunculaceae	<i>Anemone</i>	Saponine : hederine	Hao et al., 2015
Ranunculaceae	<i>Anemone coronaria</i>	Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Al-Quran, 2005, Ozturk et al., 2008, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Anemone nemorosa</i>	Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Anemone occidentalis</i>	Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Anemone patens</i>	Glycoside : ranunculine, Autre	Allred et al., 1991, Benn et al., 1968, Wink, 2010

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		molécule : protonemonine	
Ranunculaceae	<i>Anemone pratensis</i>	Saponines , Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Da-Cheng et al., 2015, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Anemone pulsatilla</i>	Saponines , Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Crosby, 2004 , Da- Cheng et al., 2015 , Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Anemone ranunculoides</i>	Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Aquilegia</i>	Alcaloïdes : coptisine, corytuberine, magnoflorine, Glycosides	Da-Cheng et al., 2015, Slavík et al., 1987
Ranunculaceae	<i>Aquilegia olympica</i>	Alcaloïdes	Ozturk et al., 2008
Ranunculaceae	<i>Aquilegia vulgaris</i>	Glycosides	Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Asteropyrum cavaleriei</i>	Alcaloïdes : berberine, magnoflorine, palmatine	Bentley, 2002, Da- Cheng et al., 2015, Xu, 2000
Ranunculaceae	<i>Asteropyrum peltatum</i>	Alcaloïdes : columbamine, jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine	Da-Cheng et al., 2015, Ma et al., 1990
Ranunculaceae	<i>Caltha</i>	Glycoside : ranunculine	Da-Cheng et al., 2015
Ranunculaceae	<i>Caltha</i>	Alcaloïdes : aporphine, pyrrolizidine	Bruni et al., 1986
Ranunculaceae	<i>Caltha leptosepala</i>	Glycosides	Allred et al., 1991
Ranunculaceae	<i>Caltha palustris</i>	Alcaloïdes : corytuberine, magnoflorine, Saponines, Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Bruni et al., 1986, Crosby, 2004, Slavík et al., 1987, Wink, 2010

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Ranunculaceae	<i>Ceratocephala</i>	Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Keshavarzi et al., 2017
Ranunculaceae	<i>Ceratocephala falcata</i>	Glycoside : ranunculine	Hazrat et al., 2007, Metin et al., 2005
Ranunculaceae	<i>Clematis</i>	Alcaloïde : magnoflorine, Saponine : hederine	Chawla et al., 2012, Da-Cheng et al., 2015, Hao et al., 2015, Li et al., 2017, Zhao et al., 2016
Ranunculaceae	<i>Clematis aethusifolia</i>	Alcaloïde : scopoline	Chang et al., 2017
Ranunculaceae	<i>Clematis alpina</i>	Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Clematis angustifolia</i>	Autre molécule : protoanemonine	Al-Taweel, 2007
Ranunculaceae	<i>Clematis apiifolia</i>	Saponine : hederagenine	Chawla et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Clematis chinensis</i>	Saponines : clematichinenside, hederasaponine	Chawla et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Clematis delavayi</i>	Saponine : clematichinenside	Chawla et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Clematis flammula</i>	Saponines, Autre molécule : protoanemonine	Al-Taweel, 2007
Ranunculaceae	<i>Clematis ganpiniana</i>	Saponines : hederine, prosapogenine	Chawla et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Clematis glycinoides</i>	Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Al-Taweel, 2007
Ranunculaceae	<i>Clematis grata</i>	Saponine: clematoside	Al-Taweel, 2007
Ranunculaceae	<i>Clematis jubata</i>	Autre molécule : protoanemonine	Al-Taweel, 2007
Ranunculaceae	<i>Clematis lasiandra</i>	Saponines	Zhao et al., 2016
Ranunculaceae	<i>Clematis montana</i>	Saponine : clemontanoside, Autre molécule : protoanemonine	Al-Taweel, 2007, Chawla et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Clematis orientalis</i>	Saponine : orientalosite	Chawla et al., 2012

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Ranunculaceae	<i>Clematis parviloba</i>	Alcaloïde : magnoflorine, Saponine : hederine	Chawla et al., 2012, Chen et al., 2009, Zhao et al., 2016
Ranunculaceae	<i>Clematis purpurea</i>	Alcaloïdes : choline	Chawla et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Clematis recta</i>	Alcaloïdes : corytuberine, magnoflorine, Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Al-Taweel, 2007, Chawla et al., 2012, Slavík et al., 1987, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Clematis songarica</i>	Saponines	Chawla et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Clematis stans</i>	Saponines : hederasaponine, huzhangoside	Al-Taweel, 2007, Chawla et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Clematis tangutica</i>	Saponines : clematernoside, hederine, vitalboside	Chawla et al., 2012, Zhao et al., 2016
Ranunculaceae	<i>Clematis terniflora</i>	Alcaloïde : magnoflorine, Saponines : clematernoside, clematoside, huzhangoside	Al-Taweel, 2007, Chawla et al., 2012, Li et al., 2017, Zhao et al., 2016
Ranunculaceae	<i>Clematis tibetana</i>	Saponines : clematibetoside, hederasaponine, hederine, huzhangoside	Al-Taweel, 2007, Chawla et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Clematis vitalba</i>	Alcaloïde : magnoflorine, Saponine : vitalboside, Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Al-Taweel, 2007, Chawla et al., 2012, Colombo et al., 2010, Crosby, 2004, Slavík et al., 1987, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Consolida ajacis</i>	Alcaloïdes : ajacine, delcosine, delphinine, delphonine, lycoctonine, nudicauline, staphisine	Colombo et al., 2009, Hunter, 1942, Ozturk et al., 2008, Wink, 2010

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Ranunculaceae	<i>Consolida olopetala</i>	Alcaloïdes : browniine, delphatine, hetisine	Bitiş et al., 2006
Ranunculaceae	<i>Consolida orientalis</i>	Alcaloïdes : delcosine, delsoline, lycoctonine, takaosamine	Ozturk et al., 2008, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Consolida regalis</i>	Alcaloïdes : corytuberine, delcosine, lycoctonine, magnoflorine	Slavík et al., 1987, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Consolida sulphurea</i>	Alcaloïdes : browniine, deacetylnudicaulidine , gigactonine, neolinine	Merikli et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Consolida thirkeana</i>	Alcaloïdes : benzoylneoline, methyllycaconitine, neoline	Merikli et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Coptis</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, coptisine, epiberberine, jatrorrhizine, magnolorine, palmatine	Da-Cheng et al., 2015, Hao et al., 2015, He et al., 2014, Xiang et al., 2016
Ranunculaceae	<i>Coptis chinensis</i>	Alcaloïdes : berberine, epiberberine, columbamine, coptisine, jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine	He et al., 2014 , Hung et al., 2007
Ranunculaceae	<i>Coptis deltoidea</i>	Alcaloïdes : berberine, epiberberine, columbamine, coptisine, jatrorrhizine, palmatine	He et al., 2014

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Ranunculaceae	<i>Coptis japonica</i> ,	Alcaloïdes : berberine, epiberberine, columbamine, coptisine, jatrorrhizine, magnoflorine, oxocoptisine, oxyberberine, palmatine	Min et al., 2006, Rüffer, 1985, Takanashi et al., 2017
Ranunculaceae	<i>Coptis omeiensis</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, coptisine, jatrorrhizine, palmatine	He et al., 2014
Ranunculaceae	<i>Coptis teeta</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, coptisine, epiberberine, jatrorrhizine, palmatine	He et al., 2014
Ranunculaceae	<i>Coptis trifolia</i>	Alcaloïde : epiberberine	Min et al., 2006
Ranunculaceae	<i>Delphinium</i>	Alcaloïdes : deacetylappaconitine , lappaconitine, methyllcaconitine	Ameri, 1998
Ranunculaceae	<i>Delphinium albiflorum</i>	Alcaloïdes	Ozturk et al., 2008
Ranunculaceae	<i>Delphinium andersonii</i>	Alcaloïdes : geyerline, methyllcaconitine, nudicauline	Gardner et al., 2007, Hunter, 1942
Ranunculaceae	<i>Delphinium barbeyi</i>	Alcaloïdes : anthranoyllycoctonin e, delpheline, deltaline, lycoctonine, methyllcaconitine	Allred et al., 1991, Cook et al., 2017 , Hunter, 1942 , Joshi et al., 1989
Ranunculaceae	<i>Delphinium bicolor</i>	Alcaloïdes	Campbell, 1954
Ranunculaceae	<i>Delphinium chinensis</i>	Alcaloïdes	Hunter, 1942
Ranunculaceae	<i>Delphinium corymbosum</i>	Alcaloïdes	Egamberdieva et al., 2017
Ranunculaceae	<i>Delphinium cyphoplectrum</i>	Glycoside : cymarine	Ozturk et al., 2008

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Ranunculaceae	<i>Delphinium denudatum</i>	Alcaloïde : delnudine	Pelletier et al., 1980
Ranunculaceae	<i>Delphinium elatum</i>	Alcaloïdes : ajacine, delphinine, nudicauline, staphisine	Hunter, 1942, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Delphinium fangshanense</i>	Alcaloïdes : magnoflorine, methyllycaconitine, nudicauline	Zhang et al., 1999
Ranunculaceae	<i>Delphinium formosum</i>	Alcaloïdes	Hunter, 1942
Ranunculaceae	<i>Delphinium geyeri</i>	Alcaloïdes : geyerline, methyllycaconitine, nudicauline	Gardner et al., 2000, Gardner et al., 2007, Hunter, 1942
Ranunculaceae	<i>Delphinium glaucescens</i>	Alcaloïdes	Hunter, 1942
Ranunculaceae	<i>Delphinium glaucum</i>	Alcaloïdes : methyllycaconitine	Aiyar et al., 1979, Hunter, 1942
Ranunculaceae	<i>Delphinium kurdicum</i>	Alcaloïdes : deacetylnudicauline, methyllycaconitine, lycaconitine, lycoctonine	Pirildar et al., 2013
Ranunculaceae	<i>Delphinium linearilobum</i>	Alcaloïdes : browniine, cammaconine, cochlearenine, linearilobin, lycoctonine, talatizamine	Kolak et al., 2006
Ranunculaceae	<i>Delphinium macrocentrum</i>	Alcaloïdes : browniine, deacetylnudicauline, delcosine, deltatsine, hetisine, methyllycaconitine	Benn et al., 1989
Ranunculaceae	<i>Delphinium nuttallianum</i>	Alcaloïdes : browniine, deacetylnudicauline, delsine, geyerline, grandiflorine, hetisine, methyllycaconitine, nudicauline	Bai et al., 1994, Gardner et al., 2000

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Ranunculaceae	<i>Delphinium occidentale</i>	Alcaloïde : methyllcaconitine	Allred et al., 1991, Cook et al., 2017, Hunter, 1942
Ranunculaceae	<i>Delphinium robustum</i>	Alcaloïdes : acetylbrowniine, delcosine, delsoline, geyerline, lycoctonine, methyllcaconitine	Allred et al., 1991, Cook et al., 2017
Ranunculaceae	<i>Delphinium scopulorum</i>	Alcaloïdes	Campbell, 1954
Ranunculaceae	<i>Delphinium virescens</i>	Alcaloïdes	Allred et al., 1991
Ranunculaceae	<i>Eranthis</i>	Alcaloïde : magnoflorine , Saponines	Da-Cheng et al., 2015
Ranunculaceae	<i>Eranthis cilicica</i>	Saponine : hederagenine	Watanabe et al., 2003
Ranunculaceae	<i>Eranthis hyemalis</i>	Alcaloïde : corytuberine, Glycoside : eranthine	Slavík et al., 1987, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Ficaria verna</i>	Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Bonora et al., 1988, Sedivy et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Helleborus</i>	Alcaloïde : magnoflorine, Glycoside : ranunculine	Da-Cheng et al., 2015, Sedivy et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Helleborus foetidus</i>	Alcaloïdes : corytuberine, Glycoside : ranunculine, Autres molécules : hellebrin, protoanemonine	Colombo et al., 2009, Slavík et al., 1987, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Helleborus niger</i>	Alcaloïdes : corytuberine, Glycoside : ranunculine, Autres molécules: hellebrin, protoanemonine	All-Taweel, 2007, Bruni et al., 1986, Bonora et al., 1988, Patel et al., 2013, Slavík et al., 1987, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Helleborus viridis</i>	Alcaloïdes : corytuberine, magnoflorine, Glycoside : ranunculine, Autres	Slavík et al., 1987, Wink, 2010

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		molécules: hellebrin, protoanemonine	
Ranunculaceae	<i>Hydrastis</i>	Alcaloïdes : berberine, canadine, hydrastine, hydrastinine, palmatine	Da-Cheng et al., 2015, Hao et al., 2015
Ranunculaceae	<i>Hydrastis canadensis</i>	Alcaloïdes : berberastine,, berberine, canadine,, hydrastine, hydrastinine, palmatine, tetrahydropalmatine	Hao et al., 2015, Kaur et al., 2017 , Scazzocchio et al., 2001 , Tims, 2006
Ranunculaceae	<i>Isopyrum thalictroides</i>	Alcaloïdes : columbamine, coptisine, corytuberine, fangchinoline, isocorydine, isopyruthaline, isothalicrine, isothalirine, isothalmidine, magnoflorine, palmatine, reticuline	Bentley, 2002, Istatkova et al., 2000, Philipov et al., 1997, Philipov et al., 1999, Slavík et al., 1987
Ranunculaceae	<i>Nigella damascena</i>	Alcaloïde : damascenine , Saponines	Fico et al., 2003
Ranunculaceae	<i>Nigella sativa</i>	Alcaloïde : magnoflorine, nigellamine, Glycosides, Saponines	Chaubey, 2007 , Ermumcu et al., 2015, Liu et al., 2013
Ranunculaceae	<i>Ranunculus acris</i>	Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Benn et al., 1968, Sedivy et al., 2012, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Ranunculus arvensis</i>	Alcaloïdes, Saponines, Glycoside : ranunculine	Aslam et al., 2012, Hazrat et al., 2007 , Hill et al., 1951, Ozturk et al., 2008
Ranunculaceae	<i>Ranunculus asiaticus</i>	Autre molécule : protoanemonine	Al-Quran, 2005, Crosby, 2004

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Ranunculaceae	<i>Ranunculus bulbosus</i>	Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Crosby, 2004, Hill et al., 1951, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Ranunculus cardiophyllus</i>	Glycoside : ranunculine	Benn et al., 1968
Ranunculaceae	<i>Ranunculus cymbalaria</i>	Glycoside : ranunculine	Allred et al., 1991 , Sedivy et al., 2012
Ranunculaceae	<i>Ranunculus multifidus</i>	Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Nuru et al., 2001
Ranunculaceae	<i>Ranunculus repens</i>	Autre molécule : protoanemonine	Crosby, 2004
Ranunculaceae	<i>Ranunculus sceleratus</i>	Glycoside : adonitoxine, ranunculine, Autres molécules : hellebrine, protoanemonine	Allred et al., 1991, Ozturk et al., 2008, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Ranunculus serbicus</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, magnoflorine, palmatine	Bonora et al., 1990
Ranunculaceae	<i>Semiaquilegia adoxoides</i>	Alcaloïde : magnoflorine	Han et al., 2001
Ranunculaceae	<i>Staphisagria picta</i>	Alcaloïdes : ajacine, delphinine, nudicauline, staphisine	Hunter, 1942, Pelletier et al., 1980, Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Thalictrum</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine, thalifendine, Glycosides, Saponines	Chattopadhyay et al., 1983, Da-Cheng et al., 2015
Ranunculaceae	<i>Thalictrum acutifolium</i>	Alcaloïde	Al-Taweel, 2007
Ranunculaceae	<i>Thalictrum alpinum</i>	Alcaloïdes : noroxyhydrastinine, thaliporphine	Al-Khalil et al., 1986, Krane et al., 1982

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
Ranunculaceae	<i>Thalictrum cultratum</i>	Alcaloïde : thalifarazine	Wu et al., 1988
Ranunculaceae	<i>Thalictrum faberi</i>	Alcaloïdes : thalifaberine, thalifarazine, thalifaricine, thalifasine	Al-Taweel, 2007
Ranunculaceae	<i>Thalictrum fendleri</i>	Alcaloïdes : methycorydaldine, ocoteine, preocotein, thaliporphine	Al-Khalil et al., 1986, Chattopadhyay et al., 1983, Krane et al., 1982
Ranunculaceae	<i>Thalictrum flavum</i>	Alcaloïdes : berberine, jatrorrhizin, magnoflorine, palmatine, thalflavine	Krane et al., 1982, Ozturk et al., 2008
Ranunculaceae	<i>Thalictrum foliolosum</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, dehydrodiscretamine, jatrorrhizine, magnoflorine, noroxyhydrastinine, oxyberberine, palmatine, rugosinone, tembetarine, thalifendine	Chattopadhyay et al., 1983, Kaur et al., 2017
Ranunculaceae	<i>Thalictrum glaucum</i>	Alcaloïde : noroxyhydrastinine	Krane et al., 1982
Ranunculaceae	<i>Thalictrum isopyroides</i>	Alcaloïdes : aporphine, berberine, isoboldine, magnoflorine, ocoteine, preocoteine, protoberberine, thaligosinine, thaliporphine	Al-Khalil et al., 1986, Ozturk et al., 2008
Ranunculaceae	<i>Thalictrum lankesteri</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, hernandezine, jatrorrhizine,	López et al., 1988

Famille	Taxon désigné par la référence	Molécules présentes	Références bibliographiques
		palmatine, thalifendine,	
Ranunculaceae	<i>Thalictrum minus</i>	Alcaloïdes : berberine, columbamine, coptisine, epiberberine, jatrorrhizine, magnoflorine, noroxyhydrastinine, palmatine, thaliadine, thalifendine, thaliporphine	Al-Khalil et al., 1986, Kaur et al., 2017, Krane et al., 1982, Ruffer, 1985, Tims, 2006
Ranunculaceae	<i>Thalictrum orientale</i>	Alcaloïdes : berberine, fangchinoline, fuzitine	Bentley, 2002
Ranunculaceae	<i>Thalictrum polygamum</i>	Alcaloïde : thaligine	Shamma et al., 1973
Ranunculaceae	<i>Thalictrum revolutum</i>	Alcaloïde : revolutinone	Krane et al., 1982
Ranunculaceae	<i>Thalictrum rugosum</i>	Alcaloïdes : noroxyhydrastinine, rugosinone, thaligosinine	Al-Khalil et al., 1986, Chattopadhyay et al., 1983, Krane et al., 1982
Ranunculaceae	<i>Thalictrum sessile</i>	Alcaloïdes : liriodenine	Wu et al., 1988
Ranunculaceae	<i>Thalictrum squarrosum</i>	Glycoside : squaroside	Al-Taweel, 2007, Yoshimitsu et al., 2000
Ranunculaceae	<i>Thalictrum tuberosum</i>	Alcaloïdes : berberine, canadine	Rueffer et al., 1994
Ranunculaceae	<i>Trollius europaeus</i>	Glycoside : ranunculine, Autre molécule : protoanemonine	Wink, 2010
Ranunculaceae	<i>Xanthorhiza simplicissima</i>	Alcaloïdes : berberine, jatrorrhizine, liriodenine, magnoflorine, palmatine, puntarenine	Husseini, 1963, Okunade et al., 1994, Wu et al., 1989

ANNEXE 4 – REFERENCES DE L'ANNEXE 2

- Abdalla, S., Al-Khalil, S., & Afifi, F. (1991). Observations on the pharmacology of thalicminine, an oxyaporphine alkaloid from *Thalictrum isopyroides*. *General pharmacology*, 22(2), 253-257.
- Abdalla, S., Zarga, M. A., & Sabri, S. (1989). Preliminary observations on the pharmacology of petaline chloride, a quaternary alkaloid from *Leontice leontopetalum*. *General pharmacology*, 20(5), 565-569.
- Abdalla, S., Zarga, M. A., & Sabri, S. (1993). Effects of oblongine chloride, an alkaloid from *Leontice leontopetalum* on guinea-pig isolated smooth muscle and heart. *General Pharmacology: The Vascular System*, 24(2), 299-304.
- Abdel-Haq, H., Cometa, M. F., Palmery, M., Leone, M. G., Silvestrini, B., & Saso, L. (2000). Relaxant effects of *Hydrastis canadensis* L. and its major alkaloids on guinea pig isolated trachea. *Pharmacology & toxicology*, 87(5), 218-222.
- Abourashed, E. A., & Khan, I. A. (2001). High-performance liquid chromatography determination of hydrastine and berberine in dietary supplements containing goldenseal. *Journal of pharmaceutical sciences*, 90(7), 817-822.
- Abu-Ghalyun, Y., Masalmeh, A., & Al-Khalil, S. (1997). Effects of allocryptopine, an alkaloid isolated from *Glaucium arabicum* on rat isolated ileum and urinary bladder. *General Pharmacology: The Vascular System*, 29(4), 621-623.
- Affuso, F., Mercurio, V., Fazio, V., & Fazio, S. (2010). Cardiovascular and metabolic effects of Berberine. *World journal of cardiology*, 2(4), 71.
- Ahmad, H., Ahmad, S., Ali, M., Latif, A., Shah, S. A. A., Naz, H., ... & Ahmad, M. (2018). Norditerpenoid alkaloids of *Delphinium denudatum* as cholinesterase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 78, 427-435.
- Ahmad, R., & Cava, M. P. (1977). Grisabine and grisabutine, new bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Abuta grisebachii*. *The Journal of organic chemistry*, 42(13), 2271-2273.
- Ahmad, W., Jantan, I., & Bukhari, S. N. (2016). *Tinospora crispa* (L.) Hook. f. & Thomson: a review of its ethnobotanical, phytochemical, and pharmacological aspects. *Frontiers in pharmacology*, 7, 59.
- Aiyar, V. N., Benn, M. H., Hanna, T., Jacyno, J., Roth, S. H., & Wilkens, J. L. (1979). The principal toxin of *Delphinium brownii* Rydb., and its mode of action. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 35(10), 1367-1368.
- Alamzeb, M., Khan, M. R., Mamoon-Ur-Rashid, Ali, S., & Khan, A. A. (2015). A new isoquinoline alkaloid with anti-microbial properties from *Berberis jaeschkeana* Schneid. var. *jaeschkeana*. *Natural product research*, 29(8), 692-697.
- Alhowiriny, T. A., Zemaitis, M. A., Lin, F. T., Beal, J. L., & Schiff, P. L. (2002). Alkaloids of *Thalictrum angustifolium*. *Journal of herbal pharmacotherapy*, 2(2), 1-10.
- Ali, H., & Dixit, S. (2013). Extraction optimization of *Tinospora cordifolia* and assessment of the anticancer activity of its alkaloid palmatine. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Ali, Z., & Khan, I. A. (2008). Alkaloids and saponins from blue cohosh. *Phytochemistry*, 69(4), 1037-1042.
- Alkondon, M., Pereira, E. F., Wonnacott, S., & Albuquerque, E. X. (1992). Blockade of nicotinic currents in hippocampal neurons defines methyllycaconitine as a potent and specific receptor antagonist. *Molecular pharmacology*, 41(4), 802-808.
- Allred, K. W., & Roth, T. E. (1991). An Annotated checklist of Poisonous or Injurious range Plants of new Mexico. New Mexico State University, Cooperative Extension Service.
- Al-Rehaily, A. J., Gao, C. Y., Martin, G. E., Lin, F. T., Zemaitis, M. A., & Schiff, P. L. (1998). Thalpetaline: A new Alkaloid of *Thalictrum petaloideum* var. *supradecompositum*. *Planta medica*, 64(07), 681-681.
- Alves, A. F., Vieira, G. C., Gadelha, F. A. A., Cavalcante-Silva, L. H. A., Martins, M. A., Barbosa-Filho, J. M., & Piuvezam, M. R. (2017). Milonine, an Alkaloid of *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) Inhibits Histamine Release of Activated Mast Cells. *Inflammation*, 40(6), 2118-2128.
- Arens, H., Fischer, H., Leyck, S., Römer, A., & Ulbrich, B. (1985). Antiinflammatory compounds from *Plagiorhegma dubium* cell culture1. *Planta medica*, 51(01), 52-56.
- Arzamastsev, E. V., Mironova, M. I., Krepkova, L. V., Bortnikova, V. V., & Kuznetsov, I. (1983). Preclinical study of the safety of the new Soviet tranquilizer gindarin. *Farmakologija i toksikologija*, 46(4), 107-112.
- Assis, A. C., Araujo, I. G., Lima, R. P., Almeida, M. M., Marinho, A. F., Barbosa-Filho, J. M., ... &

- Medeiros, I. A. (2013). Warifteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, induces relaxation by activating potassium channels in vascular myocytes. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 40(1), 37-44.
- Atta-ur-Rahman, Atia-tul-Wahab, Zia Sultani, S., Nawaz, S. A., & Choudhary, M. I. (2009). Bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Cocculus pendulus*. *Natural product research*, 23(14), 1265-1273.
- Atta-ur-Rahman, Nasreen, A., Akhtar, F., Shekhani, M. S., Clardy, J., Parvez, M., & Choudhary, M. I. (1997). Antifungal diterpenoid alkaloids from *Delphinium denudatum*. *Journal of natural products*, 60(5), 472-474.
- Avula, B., Wang, Y. H., & Khan, I. A. (2012). Quantitative determination of alkaloids from roots of *Hydrastis canadensis* L. and dietary supplements using ultra-performance liquid chromatography with UV detection. *Journal of AOAC International*, 95(5), 1398-1405.
- Avula, B., Wang, Y. H., Rumalla, C. S., Ali, Z., Smillie, T. J., & Khan, I. A. (2011). Analytical methods for determination of magnoflorine and saponins from roots of *Caulophyllum thalictroides* (L.) Michx. Using UPLC, HPLC and HPTLC. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 56(5), 895-903.
- Ayers, S., Zink, D. L., Mohn, K., Powell, J. S., Brown, C. M., Murphy, T., ... & Singh, S. B. (2007). Anthelmintic activity of aporphine alkaloids from *Cissampelos capensis*. *Planta medica*, 73(03), 296-297.
- Ayim, J. S., Dwuma, D. B., Fiagbe, N. Y., Ateya, A. M., Slatkin, D. J., Knapp, J. E., & Schiff, P. L. (1977). Constituents of West African medicinal plants. XXI. Tiliafunimine, a new imino bisbenzylisoquinoline alkaloid from *Tiliacora funifera*. *Lloydia*, 40(6), 561-565.
- Azazh, A., Seboxa, T., Bane, A., Habte, M., Melkie, A., Alebachew, A., ... & Diro, E. (2013). Outbreak of epidemic dropsy in Ethiopia: the clinical and therapeutic observation. *Ethiopian medical journal*, 1-7.
- Azimi, G., Hakakian, A., Ghanadian, M., Joumaa, A., & Alamian, S. (2018). Bioassay-directed isolation of quaternary benzylisoquinolines from *Berberis integerrima* with bactericidal activity against *Brucella abortus*. *Research in pharmaceutical sciences*, 13(2), 149.
- Bae, D. S., Kim, Y. H., Pan, C. H., Nho, C. W., Samdan, J., Yansan, J., & Lee, J. K. (2012). Protopine reduces the inflammatory activity of lipopolysaccharide-stimulated murine macrophages. *BMB reports*, 45(2), 108-113.
- Baghdikian, B., Mahiou-Leddet, V., Bory, S., Bun, S. S., Dumetre, A., Mabrouki, F., ... & Ollivier, E. (2013). New antiplasmodial alkaloids from *Stephania rotunda*. *Journal of ethnopharmacology*, 145(1), 381-385.
- Bajpai, V., Singh, A., Chandra, P., Negi, M. P. S., Kumar, N., & Kumar, B. (2016). Analysis of phytochemical variations in dioecious *Tinospora cordifolia* stems using HPLC/QTOF MS/MS and UPLC/QqQLIT-MS/MS. *Phytochemical Analysis*, 27(2), 92-99.
- Bala, M., Kumar, S., Pratap, K., Verma, P. K., Padwad, Y., & Singh, B. (2017). Bioactive isoquinoline alkaloids from *Cissampelos pareira*. *Natural product research*, 1-6.
- Bambagiotti-Alberti, M., Pinzauti, S., Moneti, G., Gratteri, P., Coran, S. A., & Vincieri, F. F. (1991). Characterization of *Sanguinaria canadensis* L. fluid extract by FAB mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 9(10-12), 1083-1087.
- Barreto, M. C., Pinto, R. E., Arrabaça, J. D., & Pavão, M. L. (2003). Inhibition of mouse liver respiration by *Chelidonium majus* isoquinoline alkaloids. *Toxicology letters*, 146(1), 37-47.
- Başer, K. H. C., & Kırimer, N. (1988). Northalibrolone: A new bisbenzylisoquinoline alkaloid from *Thalictrum minus* var. *minus*. *Planta medica*, 54(06), 513-515.
- Basha, S. A., Jha, R. N., Pandey, V. B., & Singh, U. P. (2007). Effect of 1-corydalmine, an Alkaloid Isolated from *Corydalis chaerophytta* Roots on Spore Germination of Some Fungi. *Mycobiology*, 35(2), 69-71.
- Batbayar, N., Enkhzaya, S., Tunsag, J., Batsuren, D., Rycroft, D. S., Sproll, S., & Bracher, F. (2003). Norditerpenoid alkaloids from *Delphinium* species. *Phytochemistry*, 62(4), 543-550.
- Battersby, A. R., McHugh, J. L., Staunton, J., & Todd, M. (1971). Biosynthesis of the apparently "directly coupled" aporphine alkaloids. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, (16), 985-986.
- Bentley, K. W. (2002). β -phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids. *Natural product reports*, 19(3), 332-356.
- Bezakova, L., Misik, V., Malekova, L., Svajdenka, E., & Kostalova, D. (1996). Lipoxxygenase inhibition and antioxidant properties of bisbenzylisoquinoline alkaloids isolated from *Mahonia aquifolium*. *Die Pharmazie*, 51(10), 758-761.
- Bhagya, N., & Chandrashekar, K. R. (2016). Tetrandrine—A molecule of wide bioactivity. *Phytochemistry*, 125, 5-13.

- Bhakuni, D. S., & Chaturvedi, R. (1983). The alkaloids of *Corydalis meifolia*. *Journal of natural products*, 46(3), 320-324.
- Bhakuni, D. S., & Jain, S. (1980). Alkaloids of *Cocculus laurifolius* DC. *Tetrahedron*, 36(20-21), 3107-3114.
- Bhakuni, D. S., Gupta, N. C., & Dhar, M. M. (1970). Cocsulin: a new bisbenzylisoquinoline alkaloid from *Cocculus pendulus* Diels. *Experientia*, 26(3), 241-242.
- Bhandary, K. K., Ramasubbu, N., Joshi, B. S., Desai, H. K., & Pelletier, S. W. (1990). Structure of delvestine: a norditerpenoid alkaloid from *Delphinium vestitum* Wall. *Acta Crystallographica Section C*, 46(9), 1704-1707.
- Bisset, N. G., & Nwaiwu, J. (1983). Quaternary alkaloids of *Tinospora* species. *Planta Medica*, 48(08), 275-279.
- Blanco, O. M., Castedo, L., & Villaverde, M. C. (1993). Alkaloids from *Platycapnos spicata*. *Phytochemistry*.
- Blaskó, G., Gula, D. J., & Shamma, M. (1982). The phthalideisoquinoline alkaloids. *Journal of Natural Products*, 45(2), 105-122.
- Bose, B. C., Vijayvargiya, R., Saifi, A. Q., & Sharma, S. K. (1963). Chemical and pharmacological studies on *Argemone mexicana*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 52(12), 1172-1175.
- Bouguezza, Y., Khetta, B., Tir, L., & Boudrioua, S. (2015). Damascenine induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in mice and in vitro assessed human erythrocyte toxicity. *Interdisciplinary toxicology*, 8(3), 118-124.
- Bournine, L., Bensalem, S., Wauters, J. N., Iguer-Ouada, M., Maiza-Benabdesselam, F., Bedjou, F., ... & Frédérick, M. (2013). Identification and quantification of the main active anticancer alkaloids from the root of *Glaucium flavum*. *International journal of molecular sciences*, 14(12), 23533-23544.
- Breuling, M., Alfermann, A. W., & Reinhard, E. (1985). Cultivation of cell cultures of *Berberis wilsonae* in 20-L airlift bioreactors. *Plant cell reports*, 4(4), 220-223.
- Brezová, V., Dvoranová, D., & Košťálová, D. (2004). Oxygen activation by photoexcited protoberberinium alkaloids from *Mahonia aquifolium*. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 18(8), 640-646.
- Bruni, I., De Mattia, F., Galimberti, A., Galasso, G., Banfi, E., Casiraghi, M., & Labra, M. (2010). Identification of poisonous plants by DNA barcoding approach. *International Journal of Legal Medicine*, 124(6), 595-603.
- Bun, S. S., Laget, M., Chea, A., Bun, H., Ollivier, E., & Elias, R. (2009). Cytotoxic activity of alkaloids isolated from *Stephania rotunda* in vitro cytotoxic activity of cepharanthine. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(4), 587-590.
- Campisi, A., Acquaviva, R., Bonfanti, R., Raciti, G., Amodeo, A., Mastrojeni, S., ... & Iauk, L. (2014). Antioxidant properties of *Berberis aetnensis* C. Presl (Berberidaceae) roots extract and protective effects on astroglial cell cultures. *The Scientific World Journal*, 2014.
- Capasso, A., Piacente, S., Pizza, C., De Tommasi, N., Jativa, C., & Sorrentino, L. (1997). Isoquinoline Alkaloids from *Argemone mexicana* Reduce Morphine Withdrawal in Guinea Pig Isolated lleum. *Planta medica*, 63(04), 326-328.
- Carraz, M., Jossang, A., Rasoanaivo, P., Mazier, D., & Frappier, F. (2008). Isolation and antimalarial activity of new morphinan alkaloids on *Plasmodium yoelii* liver stage. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(11), 6186-6192.
- Cava, M. P., Saa, J. M., Lakshmikantham, M. V., & Mitchell, M. J. (1975). Panuresine and norpanuresine, new bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Abuta panurensis*. *The Journal of organic chemistry*, 40(18), 2647-2649.
- Čerňáková, M., & Košťálová, D. (2002). Antimicrobial activity of berberine—a constituent of *Mahonia aquifolium*. *Folia microbiologica*, 47(4), 375-378.
- Chai, L., Donkor, P. O., Wang, K., Sun, Y., Oppong, M. B., Wang, K., ... & Qiu, F. (2018). Metabolic profiles of corydaline in rats by ultra-performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Xenobiotica*, 1-10.
- Chan, E. (1993). Displacement of bilirubin from albumin by berberine. *Neonatology*, 63(4), 201-208.
- Chandrasekaran, S., Ramajayam, N., & Pachaiappan, P. (2018). Ameliorating effect of berbamine on hepatic key enzymes of carbohydrate metabolism in high-fat diet and streptozotocin induced type 2 diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 539-545.
- Chang, H. M., El-Fishawy, A. M., Slatkin, D. J., & Schiff, P. L. (1984). Quaternary alkaloids of *Tinospora capillipes*. *Planta medica*, 50(01), 88-90.

- Chang, S., Yang, Z., Han, N., Liu, Z., & Yin, J. (2018). The antithrombotic, anticoagulant activity and toxicity research of ambinine, an alkaloid from the tuber of *Corydalis ambigua* var. *amurensis*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 95, 175-181.
- Chang, Y. C., Chang, F. R., Khalil, A. T., Hsieh, P. W., & Wu, Y. C. (2003). Cytotoxic benzophenanthridine and benzyloquinoline alkaloids from *Argemone mexicana*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 58(7-8), 521-526.
- Chang, Y. P., Huang, C. C., Shen, C. C., Tsai, K. C., & Ueng, Y. F. (2015). Differential inhibition of CYP1-catalyzed regioselective hydroxylation of estradiol by berberine and its oxidative metabolites. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 30(5), 374-383.
- Chao, J., Liao, J. W., Peng, W. H., Lee, M. S., Pao, L. H., & Cheng, H. Y. (2013). Antioxidant, analgesic, anti-inflammatory, and hepatoprotective effects of the ethanol extract of *Mahonia oiwakensis* stem. *International journal of molecular sciences*, 14(2), 2928-2945.
- Chatuphonprasert, W., Nemoto, N., Sakuma, T., & Jarukamjorn, K. (2012). Modulations of cytochrome P450 expression in diabetic mice by berberine. *Chemico-biological interactions*, 196(1-2), 23-29.
- Chea, A., Hout, S., Bun, S. S., Tabatadze, N., Gasquet, M., Azas, N., ... & Balansard, G. (2007). Antimalarial activity of alkaloids isolated from *Stephania rotunda*. *Journal of ethnopharmacology*, 112(1), 132-137.
- Chen, H. S., Liang, H. Q., & Liao, S. X. (1991). Studies on the chemical constituents of the root of *Cocculus trilobus* DC. *Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica*, 26(10), 755-758.
- Chen, J. J., Duh, C. Y., & Chen, I. S. (1999). New tetrahydroprotoberberine N-oxide alkaloids and cytotoxic constituents of *Corydalis tashiroi*. *Planta medica*, 65(07), 643-647.
- Chen, Q. B., Xin, X. L., Yang, Y., Lee, S. S., & Aisa, H. A. (2014). Highly conjugated norditerpenoid and pyrroloquinoline alkaloids with potent PTP1B inhibitory activity from *Nigella glandulifera*. *Journal of natural products*, 77(4), 807-812.
- Chen, S. B., Gao, G. Y., Leung, H. W., Yeung, H. W., Yang, J. S., & Xiao, P. G. (2001). Aquileidine and iso-aquileidine, novel flavonoid alkaloids from *Aquilegia ecalcarata*. *Journal of natural products*, 64(1), 85-87.
- Chen, Y., Li, M., Liu, J., Yan, Q., Zhong, M., Liu, J., ... & Liu, J. (2015). Simultaneous determination of the content of isoquinoline alkaloids in *Dicranostigma leptopodum* (Maxim) Fedde and the effective fractionation of the alkaloids by high-performance liquid chromatography with diode array detection. *Journal of separation science*, 38(1), 9-17.
- Cheng, P., Ma, Y. B., Yao, S. Y., Zhang, Q., Wang, E. J., Yan, M. H., ... & Chen, J. J. (2007). Two new alkaloids and active anti-hepatitis B virus constituents from *Hypserpa nitida*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(19), 5316-5320.
- Cheng, X., Wang, D., Jiang, L., & Yang, D. (2008). Simultaneous determination of eight bioactive alkaloids in *Corydalis saxicola* by high-performance liquid chromatography coupled with diode array detection. *Phytochemical analysis*, 19(5), 420-428.
- Chernevskaja, N. I., Krishtal, O. A., & Valeev, A. Y. (1990). Inhibitions of the GABA-induced currents of rat neurons by the alkaloid isocoryne from the plant *Corydalis pseudoadunca*. *Toxicol*, 28(6), 727-730.
- Chi, C. W., Chang, Y. F., Chao, T. W., Chiang, S. H., P'eng, F. K., Lui, W. Y., & Liu, T. Y. (1994). Flowcytometric analysis of the effect of berberine on the expression of glucocorticoid receptors in human hepatoma HepG2 cells. *Life sciences*, 54(26), 2099-2107.
- Chignell, C. F., Sik, R. H., Watson, M. A., & Wielgus, A. R. (2007). Photochemistry and photocytotoxicity of alkaloids from *Goldenseal* (*Hydrastis canadensis* L.) 3: effect on human lens and retinal pigment epithelial cells. *Photochemistry and photobiology*, 83(4), 938-943.
- Chlebek, J., Novák, Z., Kassemová, D., Šafratová, M., Kostelník, J., Malý, L., ... & Kuneš, J. (2016). Isoquinoline Alkaloids from *Fumaria officinalis* L. and Their Biological Activities Related to Alzheimer's Disease. *Chemistry & biodiversity*, 13(1), 91-99.
- Choi, H. S., Kim, H. S., Min, K. R., Kim, Y., Lim, H. K., Chang, Y. K., & Chung, M. W. (2000). Anti-inflammatory effects of fangchinoline and tetrandrine. *Journal of ethnopharmacology*, 69(2), 173-179.
- Choi, S. U., Baek, N. L., Kim, S. H., Yang, J. H., Eun, J. S., Shin, T. Y., ... & Leem, K. H. (2007). Cytotoxic isoquinoline alkaloids from the aerial parts of *Corydalis incisa*. *Archives of pharmacal research*, 30(2), 151-154.
- Chowdhury, D., Maurya, S., Pandey, M. B., Pandey, V. B., Sarnia, B. K., & Singh, P. (2005). Antifungal Activity of Narceine Methyl Ester and Narceine Isolated from *Corydalis longipes* Against Some Phytopathogenic Fungi. *Mycobiology*, 33(4), 206-209.

- Cicero, A. F., & Baggioni, A. (2016). Berberine and its role in chronic disease. In *Anti-inflammatory Nutraceuticals and Chronic Diseases* (pp. 27-45). Springer, Cham.
- Colombo, M. L., & Bosisio, E. (1996). Pharmacological activities of chelidonium majus L. (papaveraceae). *Pharmacological research*, 33(2), 127-134.
- Cometa, M. F., Fortuna, S., Palazzino, G., Volpe, M. T., Salgado, E. R., Nicoletti, M., & Tomassini, L. (2012). New cholinesterase inhibiting bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Abuta grandifolia*. *Fitoterapia*, 83(3), 476-480.
- Constantine Jr, G. H., Vitek, M. R., Sheth, K., Catalfomo, P., & Sciuchetti, L. A. (1966). Chromatographic study of the alkaloids of *Aquilegia formosa*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 55(9), 982-984.
- Contreras, M. D. M., Bribe, N., Gómez-Caravaca, A. M., Gálvez, J., & Segura-Carretero, A. (2017). Alkaloids profiling of *fumaria capreolata* by analytical platforms based on the hyphenation of gas chromatography and liquid chromatography with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. *International journal of analytical chemistry*, 2017.
- Cornélio, M. L., Barbosa-Filho, J. M., Côrtes, S. F., & Thomas, G. (1999). Tracheal Relaxant Activity of Cissaglaberrimine and Trilobinine, Two Aporphinic Alkaloids from *Cissampelos glaberrima*. *Planta medica*, 65(05), 462-464.
- Croaker, A., King, G. J., Pyne, J. H., Anoopkumar-Dukie, S., & Liu, L. (2016). *Sanguinaria canadensis*: traditional medicine, phytochemical composition, biological activities and current uses. *International journal of molecular sciences*, 17(9), 1414.
- Croaker, A., King, G. J., Pyne, J. H., Anoopkumar-Dukie, S., & Liu, L. (2018). Assessing the risk of epidemic dropsy from black salve use. *Journal of Applied Toxicology*.
- Da Silva, A. R., de Andrade Neto, J. B., da Silva, C. R., de Sousa Campos, R., Silva, R. A. C., Freitas, D. D., ... & Magalhães, H. I. F. (2016). Berberine antifungal activity in fluconazole-resistant pathogenic yeasts: action mechanism evaluated by flow cytometry and biofilm growth inhibition in *Candida* spp. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(6), 3551-3557.
- Da-Cunha, E. V., Cornélio, M. L., Barbosa-Filho, J. M., Braz-Filho, R., & Gray, A. I. (1998). Eletefine, a stephaoxocane alkaloid from *Cissampelos glaberrima*. *Journal of natural products*, 61(9), 1140-1142.
- Dalvi, R. R. (1985). Sanguinarine: its potential, as a liver toxic alkaloid present in the seeds of *Argemone mexicana*. *Experientia*, 41(1), 77-78.
- Dan, C., Zhou, Y., Ye, D., Peng, S., Ding, L., Gross, M. L., & Qiu, S. X. (2007). Cimicifugadine from *Cimicifuga foetida*, a new class of triterpene alkaloids with novel reactivity. *Organic letters*, 9(9), 1813-1816.
- Dantas, B. B., Faheina-Martins, G. V., Couliadiati, T. H., Bomfim, C. C. B., da Silva Dias, C., Barbosa-Filho, J. M., & Araújo, D. A. M. (2015). Effects of curine in HL-60 leukemic cells: cell cycle arrest and apoptosis induction. *Journal of natural medicines*, 69(2), 218-223.
- Dary, C., Bun, S. S., Herbette, G., Mabrouki, F., Bun, H., Kim, S., ... & Ollivier, E. (2017). Chemical profiling of the tuber of *Stephania cambodica* Gagnep. (Menispermaceae) and analytical control by UHPLC-DAD. *Natural product research*, 31(7), 802-809.
- Dawes, M. L., & Brettell, T. (2012). Analysis of goldenseal, *Hydrastis canadensis* L., and related alkaloids in urine using HPLC with UV detection. *Journal of Chromatography B*, 880, 114-118.
- De Lira, G. A., de Andrade, L. M., Florêncio, K. C., da Silva, M. S., Barbosa-Filho, J. M., & da-Cunha, E. V. L. (2002). Roraimine: a bisbenzylisoquinoline alkaloid from *Cissampelos sympodialis* roots. *Fitoterapia*, 73(4), 356-358.
- De Wet, H., Van Heerden, F. R., & Van Wyk, B. E. (2011). Alkaloidal variation in *Cissampelos capensis* (Menispermaceae). *Molecules*, 16(4), 3001-3009.
- Debray, M., Plat, M., & Le Men, J. (1967, March). Alkaloids of African Menispermaceae. II. *Stephania dinklagei* (Engl.) Diels: isolation of (plus) corydine, (plus) isocorydine and (minus) roemerine. In *Annales pharmaceutiques francaises* (Vol. 25, No. 3, p. 237).
- Deevanhxay, P., Suzuki, M., Maeshibu, N., Li, H., Tanaka, K., & Hirose, S. (2009). Simultaneous characterization of quaternary alkaloids, 8-oxoprotoberberine alkaloids, and a steroid compound in *Coscium fenestratum* by liquid chromatography hybrid ion trap time-of-flight mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 50(3), 413-425.
- Del Rayo Camacho, M., Kirby, G. C., Warhurst, D. C., Croft, S. L., & Phillipson, J. D. (2000). Oxoaporphine alkaloids and quinones from *Stephania dinklagei* and evaluation of their antiprotozoal activities. *Planta medica*, 66(05), 478-480.
- Deroussent, A., Ré, M., Hoellinger, H., & Cresteil, T. (2010). Metabolism of sanguinarine in human

- and in rat: Characterization of oxidative metabolites produced by human CYP1A1 and CYP1A2 and rat liver microsomes using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 52(3), 391-397.
- Desgrouas, C., Dormoi, J., Chapus, C., Ollivier, E., Parzy, D., & Taudon, N. (2014). In vitro and in vivo combination of cepharanthine with anti-malarial drugs. *Malaria journal*, 13(1), 90.
- Díaz, J. G., Ruiz, J. G., & De La Fuente, G. (2000). Alkaloids from *Delphinium staphisagria*. *Journal of natural products*, 63(8), 1136-1139.
- Ding, L. S., & Chen, W. X. (1990). Diterpenoid alkaloids from *Delphinium kamaonense* var. *glabrescens*. *Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica*, 25(6), 438-440.
- Doncheva, T., Solongo, A., Kostova, N., Gerelt-Od, Y., Selenge, D., & Philipov, S. (2015). Leptopyrine, new alkaloid from *Leptopyrum fumarioides* L. (Ranunculaceae). *Natural product research*, 29(9), 853-856.
- Dong, J. W., Cai, L., Fang, Y. S., Xiao, H., Li, Z. J., & Ding, Z. T. (2015). Proaporphine and aporphine alkaloids with acetylcholinesterase inhibitory activity from *Stephania epigaea*. *Fitoterapia*, 104, 102-107.
- Doskotch, R. W., Malik, M. Y., & Beal, J. L. (1967). Identification of dehydrocorydalmine and a new protoberberine alkaloid, stepharanine, in *Stephania glabra* tubers. *The Journal of organic chemistry*, 32(10), 3253-3254.
- Doskotch, R. W., Schiff Jr, P. L., & Beal, J. L. (1969). Alkaloids of *thalictrum*—X: Two new alkaloids from *T. minus* var. *adiantifolium*: Noroxyhydrastinine and thalifoline. *Tetrahedron*, 25(2), 469-475.
- Dozortseva, P. M. (1956). Pharmacology of alkaloids of *Delphinium elatum* (elatin and eldelin). *Farmakologija i toksikologija*, 19(3), 42-48.
- Du, F., Wang, S., & Xie, Z. (2000). Concentration of four alkaloids in the aerial parts of *Eomecon chionantha* from different month in year. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials*, 23(4), 189-190.
- Du, W., Jin, L., Li, L., Wang, W., Zeng, S., Jiang, H., & Zhou, H. (2018). Development and validation of a HPLC-ESI-MS/MS method for simultaneous quantification of fourteen alkaloids in mouse plasma after oral administration of the extract of *Corydalis yanhusuo* Tuber: Application to pharmacokinetic study. *Molecules*, 23(4), 714.
- Duah, F. K., Owusu, P. D., Knapp, J. E., Slatkin, D. J., & Schiff, P. L. (1981). Constituents of West African medicinal plants. *Planta medica*, 42(07), 275-278.
- Dutschewska, H. B., & Mollov, N. M. (1966). Structure of dehydrothalicarpine, a new aporphine-benzylisoquinoline alkaloid from *Thalictrum minus* SSP. *elatum*. *Chemistry & industry*, 19, 770-771.
- Dutschewska, H., Dimov, B., Christov, V., Kuzmanov, B., & Evstatieva, L. (1982). Alkaloid Content of *Thalictrum minus* from the Slavjanka Mountains. *Planta medica*, 45(5), 39.
- Dwuma-Badu, D., Ayim, J. S., Fiagbe, N. Y., Tackie, A. N., Knapp, J. E., Slatkin, D. J., & Schiff Jr, P. L. (1976). DIOXINS/* ISOLof West African medicinal plants. XV. Dinklacorine, a new biphenyl dibenzodioxin alkaloid from *Tiliacora dinklagei*. *Lloydia*, 39(4), 213-217.
- Dwuma-Badu, D., Okarter, T. U., Tackie, A. N., Lopez, J. A., Slatkin, D. J., Knapp, J. E., & Schiff, P. L. (1977). Constituents of West African Medicinal plants XIX: Funiferine N-oxide, a new alkaloid from *Tiliacora funifera* (Menispermaceae). *Journal of pharmaceutical sciences*, 66(9), 1242-1244.
- Ekong, R., Partridge, S. J., Anderson, M. M., Kirby, G. C., Warhurst, D. C., Russell, P. F., & Phillipson, J. D. (1991). *Plasmodium falciparum*: effects of phaeanthine, a naturally-occurring bisbenzylisoquinoline alkaloid, on chloroquine-resistant and-sensitive parasites in vitro, and its influence on chloroquine activity. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 85(2), 205-213.
- El, L. H., Boyer, L., Garayev, E. E., Mabrouki, F., Bun, S. S., Debrauwer, L., ... & Elias, R. (2016). Chemical Composition, Antioxidant and Cytotoxic Activities of Roots and Fruits of *Berberis libanotica*. *Natural product communications*, 11(5), 645-648.
- El-Kawi, M. A., Slatkin, D. J., Schiff Jr, P. L., Dasgupta, S., Chattopadhyay, S. K., & Ray, A. B. (1984). Additional alkaloids of *Pachygone ovata*. *Journal of natural products*, 47(3), 459-464.
- Elsohly, M. A., Knapp, J. E., Schiff Jr, P. L., & Slatkin, D. J. (1976). Chemical constituents of fruit of *cocculus carolinus* DC (menispermaceae). *Journal of pharmaceutical sciences*, 65(1), 132-133.
- Ettfagh, K. A., Burns, J. T., Junio, H. A., Kaatz, G. W., & Cech, N. B. (2011). Goldenseal (*Hydrastis canadensis* L.) extracts synergistically enhance the antibacterial activity of berberine via efflux pump inhibition. *Planta medica*, 77(8), 835.
- Fabre, N., Claparols, C., Richelme, S., Angelin, M.

- L., Fourasté, I., & Moulis, C. (2000). Direct characterization of isoquinoline alkaloids in a crude plant extract by ion-pair liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry: example of *Eschscholtzia californica*. *Journal of Chromatography A*, 904(1), 35-46.
- Fadeeva, I. I., Parel'son, M. E., Il'inskaia, T. N., & Kuzovkov, A. D. (1970). Alkaloids from *Stephania hernandifolia*. Structure of *hernandoline*. *Farmatsiia*, 19(2), 28.
- Fajardo, V., Araya, M., Cuadra, P., Oyarzun, A., Gallardo, A., Cueto, M., ... & Mora-Pérez, Y. (2009). Pronuciferine N-oxide, a proaporphine N-oxide alkaloid from *Berberis coletioides*. *Journal of natural products*, 72(7), 1355-1356.
- Falco, M. R., De Vries, J. X., Maccio, Z., & Bick, I. R. C. (1969). Alkaloids of *Berberis laurina* Billb. II. Two new phenolic biscoclaurine alkaloids. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 25(12), 1236-1237.
- Fedurco, M., Gregorová, J., Šebrlová, K., Kantorová, J., Peš, O., Baur, R., ... & Táborská, E. (2015). Modulatory effects of *Eschscholtzia californica* alkaloids on recombinant GABAA receptors. *Biochemistry research international*, 2015.
- Freyer, A. J., Huffman, J., Menachery, M. D., Huey, K., Leavens, W. J., & Fitch, R. W. (2006). Isolation, Structure Elucidation, and Biological Evaluation of 15-Amido-3-demethoxy-2 α , 3 α -methylenedioxyerythroculine, a New Alkaloid from *Hyperbaena valida*. *Journal of natural products*, 69(10), 1514-1516.
- Fu, R. H., Wang, Y. C., Chen, C. S., Tsai, R. T., Liu, S. P., Chang, W. L., ... & Shyu, W. C. (2014). Acetylcorynoline attenuates dopaminergic neuron degeneration and α -synuclein aggregation in animal models of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 82, 108-120.
- Fu, Y. C., Zhang, Y., Tian, L. Y., Li, N., Chen, X., Cai, Z. Q., ... & Li, Y. (2016). Effects of allocryptopine on outward potassium current and slow delayed rectifier potassium current in rabbit myocardium. *Journal of geriatric cardiology: JGC*, 13(4), 316.
- Fuchino, H., Kawano, M., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., Satake, M., Ishikawa, T., ... & Kawahara, N. (2010). In vitro leishmanicidal activity of benzophenanthridine alkaloids from *Bocconia pearcei* and related compounds. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 58(8), 1047-1050.
- Fujii, T., Miyazaki, H., Nambu, K., Kagemoto, A., & Hashimoto, M. (1984). Disposition and metabolism of 14c-dehydrocorydaline in mice and rats. *Radioisotopes*, 33(8), 519-525.
- Fujita, E., & KANO, Y. (1963). Studies on the alkaloids of *Thalictrum thunbergii* DC. XIV. Structures of thalicberine and O-methylthalicberine.(6). *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 83, 159-161.
- Fujita, E., & Tomimatsu, T. (1956). Studies on the alkaloids of *Thalictrum thunbergii* DC. I. A quaternary base in the root. *Pharmaceutical bulletin*, 4(6), 489-491.
- Fujita, E., Tomimatsu, T., & Kano, Y. (1962). Studies on the alkaloids of *Thalictrum thunbergii* DC. IX. Structure of thalicrine and homothalicrine, the tertiary bases in the root.(1). *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 82, 311.
- Furusawa, S., Wu, J., Fujimura, T., Nakano, S., Nemoto, S., Takayanagi, M., ... & Takayanagi, Y. (1998). Cepharanthine inhibits proliferation of cancer cells by inducing apoptosis. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 20(2), 87-98.
- Gabbasov, T. M., Tsyrlina, E. M., Spirikhin, L. V., Danilov, V. T., & Yunusov, M. S. (2005). Uraline, a new norditerpenoid alkaloid from aerial parts of *Delphinium uralense* nevski. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 31(4), 383-386.
- Gafner, S., Dietz, B. M., McPhail, K. L., Scott, I. M., Glinski, J. A., Russell, F. E., ... & Rhyu, M. R. (2006). Alkaloids from *Eschscholtzia californica* and Their Capacity to Inhibit Binding of [3H] 8-Hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin to 5-HT1A Receptors in Vitro. *Journal of natural products*, 69(3), 432-435.
- Galeffi, C., Scarpetti, P., & Marini-Bettolo, G. B. (1977). New curare alkaloids. II. New bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Abuta grisebachii* (Menispermaceae). *Il Farmaco; edizione scientifica*, 32(12), 853-865.
- Galle, K., Müller-Jakic, B., Proebstle, A., Jurcic, K., Blatt, S., & Wagner, H. (1994). Analytical and pharmacological studies on *Mahonia aquifolium*. *Phytomedicine*, 1(1), 59-62.
- Gao, G. Y., Chen, S. B., Chen, S. L., Wang, L. W., & Xiao, P. G. (2005). Novel dimeric alkaloids from the roots of *Thalictrum atriplex*. *Journal of Asian natural products research*, 7(6), 805-809.
- Gao, S., Li, X., Ding, X., Qi, W., & Yang, Q. (2017). Cepharanthine induces autophagy, apoptosis and cell cycle arrest in breast cancer cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 41(4), 1633-1648.
- Geng, Z., Zheng, H., Zhang, Y., Luo, W., & Qu, X. (2010). Simultaneous determination of six alkaloids in *Coptis chinensis* of different regions

- by RP-HPLC. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 35(19), 2576-2580.
- Gheorghiu, A., & Ionescu-Matiu, E. (1964). Contribution to the study of alkaloids from *Corydalis solida* (L.) SW. Extraction, isolation and purification of D-canadine. *Annales pharmaceutiques francaises*, 22, 589-594.
- Goel, M., Singh, U. P., Jha, R. N., Pandey, V. B., & Pandey, M. B. (2003). Individual and combined effect of (\pm)- α -hydrastine and (\pm)- β -hydrastine on spore germination of some fungi. *Folia microbiologica*, 48(3), 363.
- Gong, S., Xu, D., Zou, F., & Peng, R. (2017). (-)-Curine induces cell cycle arrest and cell death in hepatocellular carcinoma cells in a p53-independent way. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 89, 894-901.
- Gören, A. C., Zhou, B. N., & Kingston, D. G. (2003). Cytotoxic and DNA damaging activity of some aporphine alkaloids from *Stephania dinklagei*. *Planta medica*, 69(09), 867-868.
- Govindan, M., & Govindan, G. (2000). A convenient method for the determination of the quality of goldenseal. *Fitoterapia*, 71(3), 232-235.
- Gözler, B., Gözler, T., Freyer, A. J., & Shamma, M. (1988). Some unusual pavine and isopavine alkaloids from *Roemeria refracta*. *Journal of natural products*, 51(4), 760-764.
- Gözler, T. (1982). Alkaloids of Turkish *Glaucium* Species. *Planta medica*, 46(11), 179-180.
- Grandez, M., Madinaveitia, A., Gavín, J. A., Alva, A., & de la Fuente, G. (2002). Alkaloids from *Consolida oliveriana*. *Journal of natural products*, 65(4), 513-516.
- Granger, I., Serradeil-le Gal, C., Augereau, J. M., & Gleye, J. (1992). Benzophenanthridine alkaloids isolated from *Eschscholtzia californica* cell suspension cultures interact with vasopressin (V1) receptors. *Planta medica*, 58(01), 35-38.
- Greathouse, G. A., & Rigler, N. E. (1940). Isolation of the alkaloids, berberine and berbamine, from *Mahonia swaseyi*. *Plant physiology*, 15(3), 563.
- Gu, Y., Qian, D., Duan, J. A., Wang, Z., Guo, J., Tang, Y., & Guo, S. (2010). Simultaneous determination of seven main alkaloids of *Chelidonium majus* L. by ultra-performance LC with photodiode-array detection. *Journal of separation science*, 33(8), 1004-1009.
- Guan, H., Li, K., Wang, X., Luo, X., Su, M., Tan, W., ... & Shi, Y. (2017). Identification of Metabolites of the Cardioprotective Alkaloid Dehydrocorydaline in Rat Plasma and Bile by Liquid Chromatography Coupled with Triple Quadrupole Linear Ion Trap Mass Spectrometry. *Molecules*, 22(10), 1686.
- Guang Ma, W., Fukushi, Y., Tahara, S., & Osawa, T. (2000). Fungitoxic alkaloids from Hokkaido *Papaveraceae*. *Fitoterapia*, 71(5), 527-534.
- Guarino, G., Strollo, F., Carbone, L., Della, T. C., Letizia, M., Marino, G., & Gentile, S. (2017). Bioimpedance analysis, metabolic effects and safety of the association *Berberis aristata/Bilybum marianum*: a 52-week double-blind, placebo-controlled study in obese patients with type 2 diabetes. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 31(2), 495-502.
- Guedes, D. N., Barbosa-Filho, J. M., Lemos, V. S., & Côrtes, S. F. (2002). Mechanism of the vasodilator effect of 12-O-methylcurine in rat aortic rings. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 54(6), 853-858.
- Guinaudeau, H., Böhlke, M., Lin, L. Z., Angerhofer, C. K., Cordell, G. A., & Ruangrunsi, N. (1997). (+)-Angchibangkine, a new type of bisbenzylisoquinoline alkaloid, and other dimers from *Pachygone dasycarpa*. *Journal of natural products*, 60(3), 258-260.
- Guinaudeau, H., Lebœuf, M., & Cavé, A. (1994). Aporphinoid alkaloids, V. *Journal of natural products*, 57(8), 1033-1135.
- Guinaudeau, H., Lin, L. Z., Ruangrunsi, N., & Cordell, G. A. (1993). Bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Cyclea barbata*. *Journal of natural products*, 56(11), 1989-1992.
- Guo, Q., Bai, R., Zhao, B., Feng, X., Zhao, Y., Tu, P., & Chai, X. (2016). An ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review of the genus *Meconopsis*. *The American journal of Chinese medicine*, 44(03), 439-462.
- Guo, Z. B., & Fu, J. G. (2005). Progress of cardiovascular pharmacologic study on berbamine. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*, 25(8), 765-768.
- Guo, Z. Y., Zhang, Z. Y., Xiao, J. Q., Qin, J. H., & Zhao, W. (2018). Antibacterial Effects of Leaf Extract of *Nandina domestica* and the Underlined Mechanism. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
- Gupta, N. C., Bhakuni, D. S., & Dhar, M. M. (1970). Pendulin, a new biscoclaurine alkaloid from *Cocculus pendulus diels*. *Experientia*, 26(1), 12-13.
- Gutierrez, R. P., Vargas Solis, R., Gutierrez, G. D., & Martinez-Martinez, F. J. (2002). Identification

- of benzophenanthridine alkaloids from *Bocconia arborea* by gas chromatography–mass spectrometry. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 13(3), 177-180.
- Hakim, S. A., Mijovic, V., & Walker, J. (1961). Distribution of certain poppy-fumaria alkaloids and a possible link with the incidence of glaucoma. *Nature*, 189(4760), 198.
- Han, J. W., Shim, S. H., Jang, K. S., Choi, Y. H., Kim, H., & Choi, G. J. (2018). In vivo disease control efficacy of isoquinoline alkaloids isolated from *Corydalis ternata* against wheat leaf rust and pepper anthracnose. *Journal of microbiology and biotechnology*, 28(2), 262-266.
- Hawkes, G. E., Wet, H. D., & Li, J. (2011). Polar compounds isolated from the leaves of *Albertisia delagoensis* (Menispermaceae). *Molecules*, 16(11), 9153-9160.
- He, J., Liu, Y., Kang, Y., Yang, P., Wang, Y., Guo, J., & Huang, J. (2016). Identification of alkaloids in *Stephania hainanensis* by liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Phytochemical Analysis*, 27(3-4), 206-216.
- He, L., Zhang, Y. H., Tang, L. J., Song, S. H., & Sun, Q. Y. (2010). Study on the alkaloids in the stems and leaves of *Stephania cepharantha* (II). *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials*, 33(10), 1568-1570.
- He, L., Zhang, Y., Tang, L., Song, S., & Sun, Q. (2010). Alkaloids in stems and leaves of *Stephania cepharantha*. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 35(10), 1272-1275.
- He, X., Maimaiti, M., Jiao, Y., Meng, X., & Li, H. (2018). Sinomenine Induces G1-Phase Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Malignant Glioma Cells Via Downregulation of Sirtuin 1 and Induction of p53 Acetylation. *Technology in cancer research & treatment*, 17, 1533034618770305.
- He, Y. Q., Ma, Z. Y., Wei, X. M., Du, B. Z., Jing, Z. X., Yao, B. H., & Gao, L. M. (2010). Chemical constituents from *Delphinium chrysotrichum* and their biological activity. *Fitoterapia*, 81(7), 929-931.
- He, Y. Q., Ma, Z. Y., Wei, X. M., Liu, D. J., Du, B. Z., Yao, B. H., & Gao, L. M. (2011). Honatisine, a novel diterpenoid alkaloid, and six known alkaloids from *Delphinium honanense* and their cytotoxic activity. *Chemistry & biodiversity*, 8(11), 2104-2109.
- Hiller, K. O., Ghorbani, M., & Schilcher, H. (1998). Antispasmodic and relaxant activity of chelidonine, protopine, coptisine, and chelidonium majus extracts on isolated Guinea-pig ileum. *Planta medica*, 64(08), 758-760.
- Hsieh, T. J., Chia, Y. C., Wu, Y. C., & Chen, C. Y. (2004). Chemical constituents from the stems of *Mahonia japonica*. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 51(2), 443-446.
- Hu, R., Dai, X., Lu, Y., & Pan, Y. (2010). Preparative separation of isoquinoline alkaloids from *Stephania yunnanensis* by pH-zone-refining counter-current chromatography. *Journal of Chromatography B*, 878(21), 1881-1884.
- Hu, S. M., Xu, S. X., Yao, X. S., Cui, C. B., Tezuka, Y., & Kikuchi, T. (1993). Dauricoside, a new glycosidal alkaloid having an inhibitory activity against blood-platelet aggregation. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 41(10), 1866-1868.
- Hu, T., Zhang, X., Ma, S., Cheng, Y., & Yao, X. (2009). Chemical constituents from *Corydalis yanhusuo*. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 34(15), 1917-1920.
- Hu, W., Yu, L., & Wang, M. H. (2011). Antioxidant and antiproliferative properties of water extract from *Mahonia bealei* (Fort.) Carr. leaves. *Food and chemical toxicology*, 49(4), 799-806.
- Huang, J. H., & Johnston, G. A. (1990). (+)-Hydrastine, a potent competitive antagonist at mammalian GABAA receptors. *British journal of pharmacology*, 99(4), 727-730.
- Huang, J., Xu, M., Li, S., He, J., & Xu, H. (2017). Synthesis of some ester derivatives of 4'-demethoxyepipodophyllotoxin/2'-chloro-4'-demethoxyepipodophyllotoxin as insecticidal agents against oriental armyworm, *Mythimna separata* Walker. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 27(3), 511-517.
- Huang, Q., Chen, J., Zhang, W., Zhou, B., Zhang, C., Gerwick, W. H., & Cao, Z. (2018). Alkaloids from *Corydalis decumbens* suppress neuronal excitability in primary cultures of mouse neocortical neurons. *Phytochemistry*, 150, 85-92.
- Hullatti, K. K., & Sharada, M. S. (2010). Comparative phytochemical investigation of the sources of ayurvedic drug Patha: a chromatographic fingerprinting analysis. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 72(1), 39.
- Hullatti, K. K., Gopikrishna, U. V., & Kuppast, I. J. (2011). Phytochemical investigation and diuretic activity of *Cyclea peltata* leaf extracts. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 2(4), 241.
- Hung, T. M., Dang, N. H., Kim, J. C., Jang, H. S., Ryoo, S. W., Lee, J. H., ... & Min, B. S. (2010).

- Alkaloids from roots of *Stephania rotunda* and their cholinesterase inhibitory activity. *Planta medica*, 76(15), 1762-1764.
- Hung, T. M., Na, M., Dat, N. T., Ngoc, T. M., Youn, U., Kim, H. J., ... & Bae, K. (2008). Cholinesterase inhibitory and anti-amnesic activity of alkaloids from *Corydalis turtschaninovii*. *Journal of ethnopharmacology*, 119(1), 74-80.
- Ibuka, T., & Kitano, M. (1967). Studies on the Alkaloids of Menispermaceae Plants. CCXXXVIII. Alkaloids of *Stephania japonica* MIERS. (Suppl. 18). Structure of Hasubanone (Supplement 1). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 15(11), 1809-1810.
- Ikuta, A., & Itokawa, H. (1988). Alkaloids of tissue cultures of *Nandina domestica*. *Phytochemistry*, 27(7), 2143-2145.
- Imanshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (2008). Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. *Phytotherapy research*, 22(8), 999-1012.
- Inbaraj, J. J., Kukielczak, B. M., Bilski, P., He, Y. Y., Sik, R. H., & Chignell, C. F. (2006). Photochemistry and photocytotoxicity of alkaloids from Goldenseal (*Hydrastis canadensis* L.). 2. Palmatine, hydrastine, canadine, and hydrastinine. *Chemical research in toxicology*, 19(6), 739-744.
- Inbaraj, J. J., Kukielczak, B. M., Bilski, P., Sandvik, S. L., & Chignell, C. F. (2001). Photochemistry and photocytotoxicity of alkaloids from Goldenseal (*Hydrastis canadensis* L.) 1. Berberine. *Chemical research in toxicology*, 14(11), 1529-1534.
- Ingkaninan, K., Phengpa, P., Yuenyongsawad, S., & Khorana, N. (2006). Acetylcholinesterase inhibitors from *Stephania venosa* tuber. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 58(5), 695-700.
- Iranshahy, M., Javidi-Shirazi, H., Pham, N. B., Quinn, R. J., Sadeghian, H., & Iranshahi, M. (2014). Adlumiceine methyl ester, a new alkaloid from *Fumaria vaillantii*. *Journal of Asian natural products research*, 16(12), 1148-1152.
- Istatkova, R., & Philipov, S. (2004). Alkaloids from *Isopyrum thalictroides* L. *Natural product research*, 18(3), 259-263.
- Itokawa, H., Tsuruoka, S., Takeya, K., Mori, N., Sonobe, T., Kosemurab, S., & Hamanaka, T. (1987). An Antitumor Morohinane Alkaloid. Sinococuline. from *Cocculus trilobus*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 35(4), 1660-1662.
- Iwasa, K., Takahashi, T., Nishiyama, Y., Moriyasu, M., Sugiura, M., Takeuchi, A., ... & Takeda, K. (2008). Online structural elucidation of alkaloids and other constituents in crude extracts and cultured cells of *Nandina domestica* by combination of LC-MS/MS, LC-NMR, and LC-CD analyses. *Journal of Natural products*, 71(8), 1376-1385.
- Jablonski, J. E., & Jackson, L. S. (2008). Stability of picrotoxin during yogurt manufacture and storage. *Journal of food science*, 73(8).
- Jia, X. J., Li, X., Wang, F., Liu, H. Q., & Zhang, D. J. (2017). Berbamine Exerts Anti-Inflammatory Effects via Inhibition of NF- κ B and MAPK Signaling Pathways. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 41(6), 2307-2318.
- Jiao, Q. S., Xu, L. L., Zhang, J. Y., Wang, Z. J., Jiang, Y. Y., & Liu, B. (2018). Rapid Characterization and Identification of Non-Diterpenoid Constituents in *Tinospora sinensis* by HPLC-LTQ-Orbitrap MSn. *Molecules*, 23(2), 274.
- Jia-Qing, Q. I. A. N. (2002). Cardiovascular pharmacological effects of bisbenzylisoquinoline alkaloid derivatives. *Acta Pharmacol Sin*, 23, 1086-92.
- Jin, H. Z., Wang, X. L., Wang, H. B., Wang, Y. B., Lin, L. P., Ding, J., & Qin, G. W. (2007). Morphinane alkaloid dimers from *Sinomenium acutum*. *Journal of natural products*, 71(1), 127-129.
- Jin, H., Dai, J., Chen, X., Liu, J., Zhong, D., Gu, Y., & Zheng, J. (2010). Pulmonary toxicity and metabolic activation of dauricine in CD-1 mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 332(3), 738-746.
- Kanyinda, B., Diallo, B., Venhaelen-Fastré, R., & Vanhaelen, M. (1989). Benzylisoquinoline alkaloids from *Anisocycla cymosa* roots. *Planta medica*, 55(04), 394-394.
- Kennelly, E. J., Flynn, T. J., Mazzola, E. P., Roach, J. A., McCloud, T. G., Danford, D. E., & Betz, J. M. (1999). Detecting potential teratogenic alkaloids from blue cohosh rhizomes using an in vitro rat embryo culture. *Journal of natural products*, 62(10), 1385-1389.
- Khan, I., Qayum, A., & Qureshi, Z. (1969). Study of the hypotensive action of berbamine, an alkaloid isolated from *Berberis lycium*. *Life sciences*, 8(17), 993-1001.
- Khan, M. A., & Afzal, M. (2016). Chemical composition of *Nigella sativa* Linn: part 2 recent advances. *Inflammopharmacology*, 24(2-3), 67-79.
- Khan, M., Giessrigl, B., Vonach, C., Madlener, S., Prinz, S., Herbaceck, I., ... & Qureshi, R. A. (2010). Berberine and a *Berberis lycium* extract inactivate Cdc25A and induce α -tubulin acetylation that correlate with HL-60 cell cycle inhibition and apoptosis. *Mutation*

- Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 683(1), 123-130.
- Kier, L. B., & Soine, T. O. (1960). The alkaloids of *Argemone munita* subsp. *rotundata*. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 49(4), 187-190.
- Killmer, L., Vogt, F. G., Freyer, A. J., Menachery, M. D., & Adelman, C. M. (2003). Lakshminine, a New Rare Oxoisoporphine Alkaloid from *Sciadotenia toxifera*, and Structural Revisions of Telazolone and Teladiazolone, Two Related Oxoporphines from *Telitoxicum peruvianum* and *T. glaziovii*. *Journal of natural products*, 66(1), 115-118.
- Kim, D. K., Lee, K. T., Baek, N. I., Kim, S. H., Park, H. W., Lim, J. P., ... & Eun, J. S. (2004). Acetylcholinesterase inhibitors from the aerial parts of *Corydalis speciosa*. *Archives of pharmacal research*, 27(11), 1127.
- Kim, H. K., Farnsworth, N. R., Blomster, R. N., & Fong, H. H. S. (1969). Biological and phytochemical evaluation of plants V: isolation of two cytotoxic alkaloids from *Chelidonium majus*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 58(3), 372-374.
- Kim, J. H., Ryu, Y. B., Lee, W. S., & Kim, Y. H. (2014). Neuraminidase inhibitory activities of quaternary isoquinoline alkaloids from *Corydalis turtschaninovii* rhizome. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 22(21), 6047-6052.
- Kim, S. H., Hong, J. H., & Lee, Y. C. (2015). Chelidonine, a principal isoquinoline alkaloid of *Chelidonium majus*, attenuates eosinophilic airway inflammation by suppressing IL-4 and eotaxin-2 expression in asthmatic mice. *Pharmacological Reports*, 67(6), 1168-1177.
- King, V. F., Garcia, M. L., Himmel, D., Reuben, J. P., Lam, Y. K., Pan, J. X., ... & Kaczorowski, G. J. (1988). Interaction of tetrandrine with slowly inactivating calcium channels. Characterization of calcium channel modulation by an alkaloid of Chinese medicinal herb origin. *Journal of Biological Chemistry*, 263(5), 2238-2244.
- Kiryakov, H. G., & Iskrenova, E. S. (1984). Minor alkaloids of *Corydalis bulbosa*, structure of bulbodione. *Planta medica*, 50(02), 136-138.
- Kiryakov, H. G., Iskrenova, E., Daskalova, E., Kuzmanov, B., & Evstatieva, L. (1982). Alkaloids of *Corydalis slivenensis*. *Planta medica*, 44(03), 168-170.
- Kiryakov, H. G., Iskrenova, E., Kuzmanov, B., & Evstatieva, L. (1981). Alkaloids from *Corydalis marschalliana*. *Planta medica*, 41(03), 298-302.
- Kiryakov, H. G., Iskrenova, E., Kuzmanov, B., & Evstatieva, L. (1981). Alkaloids from *Corydalis bulbosa*. *Planta medica*, 43(09), 51-55.
- Kluza, J., Baldeyrou, B., Colson, P., Rasoanaivo, P., Mambu, L., Frappier, F., & Bailly, C. (2003). Cytotoxicity and DNA binding properties of the plant alkaloid burasaine. *European journal of pharmaceutical sciences*, 20(4-5), 383-391.
- Klvana, M., Chen, J., Lépine, F., Legros, R., & Jolicœur, M. (2006). Analysis of secondary metabolites from *eschscholtzia californica* by high-performance liquid chromatography. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 17(4), 236-242.
- Knapp, J. E., Hussein, F. T., Beal, J. L., Duskotch, R. W., & Tomimatsu, T. (1967). Isolation of two bisbenzylisoquinoline alkaloids from the rhizomes and roots of *xanthorrhiza simplicissima*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 56(1), 139-141.
- Kohno, H., Inoue, H., Seyama, Y., Yamashita, S., & Akasu, M. (1987). Mode of the anti-allergic action of cepharanthine on an experimental model of allergic rhinitis. *Nihon yakurigaku zasshi. Folia pharmacologica Japonica*, 90(4), 205-211.
- Kong, L. D., Cheng, C. H., & Tan, R. X. (2001). Monoamine oxidase inhibitors from rhizoma of *Coptis chinensis*. *Planta Medica*, 67(01), 74-76.
- Kosina, P., Gregorova, J., Gruz, J., Vacek, J., Kolar, M., Vogel, M., ... & Ulrichova, J. (2010). Phytochemical and antimicrobial characterization of *Macleaya cordata* herb. *Fitoterapia*, 81(8), 1006-1012.
- Kou, B., Liu, W., Xu, X., Yang, Y., Yi, Q., Guo, F., ... & Kou, Q. (2017). Autophagy induction enhances tetrandrine-induced apoptosis via the AMPK/mTOR pathway in human bladder cancer cells. *Oncology reports*, 38(5), 3137-3143.
- Krane, B. D., & Shamma, M. (1982). The isoquinolone alkaloids. *Journal of Natural Products*, 45(4), 377-384.
- Kukula-Koch, W. (2017). The Elevation of LC-ESI-Q-TOF-MS Response in the Analysis of Isoquinoline Alkaloids from Some Papaveraceae and Berberidaceae Representatives. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2017.
- Kumar, A., Chowdhury, S. R., Sarkar, T., Chakrabarti, T., Majumder, H. K., Jha, T., & Mukhopadhyay, S. (2016). A new bisbenzylisoquinoline alkaloid isolated from *Thalictrum foliolosum*, as a potent inhibitor of DNA topoisomerase IB of *Leishmania donovani*. *Fitoterapia*, 109, 25-30.
- Kumar, V., Prasad, A. K., & Parmar, V. S. (2003). Naturally occurring aristolactams, aristolochic acids and dioxoporphines and their biological

- activities. *Natural product reports*, 20(6), 565-583.
- Kunitomo, J. I., Murakami, Y., Oshikata, M., Shingu, T., Akasu, M., Lu, S. T., & Chen, I. S. (1980). The alkaloids of *Stephania sasakii*: structure of five new alkaloids. *Phytochemistry*, 19(12), 2735-2739.
- Kunitomo, J., Nagai, Y., & Yuge, E. (1967). Studies on the alkaloids of menispermaceous plants. CCXXXIV. Alkaloids of *Stephania sasakii* Hayata. 7. Isolation of water soluble quaternary base, steponine. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 87(8), 1010-1011.
- Kupchan, S. M., Chakravarti, K. K., & Yokoyama, N. (1963). Thalictum alkaloids I. Thalicipine, A new hypotensive alkaloid from *Thalictum dasycarpum*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 52(10), 985-988.
- Kupchan, S. M., Suffness, M. I., & Gordon, E. M. (1970). Isolation and structure elucidation of oxoxylophine, a new oxoaporphine alkaloid from *Stephania abyssinica*. *The Journal of organic chemistry*, 35(5), 1682-1684.
- Kupchan, S. M., Yang, T. H., Vasilikiotis, G. S., Barnes, M. H., & King, M. L. (1969). Tumor inhibitors. XLII. Thalidasine, a novel bisbenzylisoquinoline alkaloid tumor inhibitor from *Thalictum dasycarpum*. *The Journal of organic chemistry*, 34(12), 3884-3888.
- Kupchan, S. M., Yokoyama, N., & Thyagarajan, B. S. (1961). Menispermaceae alkaloids II. The alkaloids of *Cyclea peltata* Diels. *Journal of pharmaceutical sciences*, 50(2), 164-167
- Kurahashi, K., & Fujiwara, M. (1976). Adrenergic neuron blocking action of dehydrocorydaline isolated from *Corydalis bulbosa*. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 54(3), 287-293.
- Kurono, G., Ogura, K., & Sasaki, K. (1965). Studies on the quantitative analysis of constituents in crude drugs by thin-layer chromatography. I. studies on the quantitative analysis of berberine in *Coptis Japonica makino* by thin-layer chromatography. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 85, 262.
- Lai, S., Zhao, T. F., & Wang, X. K. (1988). Cycleanonine, a new bisbenzylisoquinoline alkaloid from *Cyclea racemosa* Oliv. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 5, 007.
- Lai, S., Zhao, T. F., Wang, X. K., Shizuri, Y., & Yamamura, S. (1993). Two novel bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Cyclea sutchuenensis* Gagnep. *Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica*, 28(8), 599-603.
- Lalezari, I., Shafiee, A., & Mahjour, M. (1976). Major alkaloids of *Glaucium flavum* Grantz, population Ghom. *Journal of pharmaceutical sciences*, 65(6), 923-924.
- Lau, C. W., Yao, X. Q., Chen, Z. Y., Ko, W. H., & Huang, Y. (2001). Cardiovascular actions of berberine. *Cardiovascular drug reviews*, 19(3), 234-244.
- Lavenir, R., & Paris, R. R. (1965, May). On the alkaloids of the great celandine (*Chelidonium majus* L.). Distribution in different organs, isolation of stylophine from the fruit. In *Annales pharmaceutiques francaises* (Vol. 23, No. 5, pp. 307-312).
- Le, P. M., McCooney, M., & Windust, A. (2013). Characterization of the alkaloids in goldenseal (*Hydrastis canadensis*) root by high resolution Orbitrap LC-MSn. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 405(13), 4487-4498.
- Le, P. M., McCooney, M., & Windust, A. (2014). Application of UPLC-QTOF-MS in MSE mode for the rapid and precise identification of alkaloids in goldenseal (*Hydrastis canadensis*). *Analytical and bioanalytical chemistry*, 406(6), 1739-1749.
- Lee, H. S., Safe, S., & Lee, S. O. (2017). Inactivation of the orphan nuclear receptor NR4A1 contributes to apoptosis induction by fangchinoline in pancreatic cancer cells. *Toxicology and applied pharmacology*, 332, 32-39.
- Lee, J., Sohn, E. J., Yoon, S. W., Kim, C. G., Lee, S., Kim, J. Y., ... & Kim, S. H. (2017). Anti-Metastatic Effect of Dehydrocorydaline on H1299 Non-Small Cell Lung Carcinoma Cells via Inhibition of Matrix Metalloproteinases and B Cell Lymphoma 2. *Phytotherapy Research*, 31(3), 441-448.
- Lee, S. S., & Doskotch, R. W. (1996). Faurine and O-Methylfaurine, Two Novel Benzyl- Aporphine Dimers from *Thalictum fauriei*. *Journal of natural products*, 59(8), 738-743.
- Lee, S. S., Wu, W. N., Wilton, J. H., Beal, J. L., & Doskotch, R. W. (1999). Longiberine and O-Methylongiberine, Dimeric Protoberberine-Benzyl Tetrahydroisoquinoline Alkaloids from *Thalictum longistyl um*. *Journal of natural products*, 62(10), 1410-1414.
- Lee, W. C., Kim, J. K., Kang, J. W., Oh, W. Y., Jung, J. Y., Kim, Y. S., ... & Lee, S. M. (2010). Palmatine attenuates D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice. *Food and chemical toxicology*, 48(1), 222-228.
- Lee, Y. J., Yin, H. Q., Kim, Y. H., Li, G. Y., & Lee, B. H. (2004). Apoptosis inducing effects of 6-methoxydihydrosanguinarine in HT29 colon

- carcinoma cells. *Archives of pharmacal research*, 27(12), 1253-1257.
- Lei, Q., Liu, H., Peng, Y., & Xiao, P. (2015). In silico target fishing and pharmacological profiling for the isoquinoline alkaloids of *Macleaya cordata* (Bo Luo Hui). *Chinese medicine*, 10(1), 37.
- Leite, F. C., Ribeiro Filho, J., Costa, H. F., Salgado, P. R. R., Calheiros, A. S., Carneiro, A. B., ... & Piuvezam, M. R. (2014). Curine, an alkaloid isolated from *Chondrodendron platyphyllum* inhibits prostaglandin E2 in experimental models of inflammation and pain.
- Leung, Y. M., Berdik, M., Kwan, C. Y., & Loh, T. T. (1996). EFFECTS OF TETRANDRINE AND CLOSELY RELATED BIS-BENZYLISOQUINOLINE DERIVATIVES ON CYTOSOLIC Ca²⁺ IN HUMAN LEUKAEMIC HL-60 CELLS: A STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP STUDY. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 23(8), 653-659.
- Li, H. L., Han, T., Liu, R. H., Zhang, C., Chen, H. S., & Zhang, W. D. (2008). Alkaloids from *Corydalis saxicola* and their anti-hepatitis B virus activity. *Chemistry & biodiversity*, 5(5), 777-783.
- Li, H. L., Zhang, W. D., Zhang, C., Han, T., Liu, R. H., Hu, J., & Chen, H. S. (2007). Comparative analysis of the chemical profile of wild and cultivated populations of *Corydalis saxicola* by high-performance liquid chromatography. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 18(5), 393-400.
- Li, H. L., Zhang, W. D., Zhang, C., Liu, R. H., Wang, X. W., Wang, X. L., ... & Chen, C. L. (2006). Bioavailability and pharmacokinetics of four active alkaloids of traditional Chinese medicine *Yanhuanglian* in rats following intravenous and oral administration. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 41(4), 1342-1346.
- Li, J. C., Dong, X. H., Deng, J. W., Dai, Y., Zhang, J. S., & Li, G. P. (2010). Studies on the alkaloids from roots of *Corydalis impatiens*. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials*, 33(2), 210-213.
- Li, J. M., Jin, Z. X., Chen, T., & Gu, Q. P. (2006). Correlation of anti-bacterial activity with secondary metabolites content in *Sargentodoxa Cuneata* tables. *Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Zhejiang University. Medical sciences*, 35(3), 273-280.
- Li, J., Chen, D. L., Jian, X. X., & Wang, F. P. (2007). New diterpenoid alkaloids from the roots of *Delphinium tiantaishanense*. *Molecules*, 12(3), 353-360.
- Li, J., Liu, F., Jiang, S., Liu, J., Chen, X., Zhang, S., & Zhao, H. (2018). Berberine hydrochloride inhibits cell proliferation and promotes apoptosis of non-small cell lung cancer via the suppression of the MMP2 and Bcl-2/Bax signaling pathways. *Oncology letters*, 15(5), 7409-7414.
- Li, L., Ye, M., Bi, K., & Guo, D. (2006). Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the identification of l-tetrahydropalmatine metabolites in *Penicillium janthinellum* and rats. *Biomedical Chromatography*, 20(1), 95-100.
- Li, W., Wang, X., Zhang, H., He, Z., Zhi, W., Liu, F., ... & Niu, X. (2016). Anti-ulcerogenic effect of cavidine against ethanol-induced acute gastric ulcer in mice and possible underlying mechanism. *International immunopharmacology*, 38, 450-459.
- Li, X., Liu, C., Jiang, B., Chen, K., Li, W., & Wang, H. (2018). The antidepressant-like effects of sinomenine in mice: a behavioral and neurobiological characterization. *Behavioural pharmacology*, 29(4), 306-315.
- Li, Y. W., & Fang, Q. C. (1991). Isoquinoline alkaloids from *Corydalis thyrsoiflora* prain. *Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica*, 26(4), 303-306.
- Li, Y., Hu, Z., & He, L. (2007). An approach to develop binary chromatographic fingerprints of the total alkaloids from *Caulophyllum robustum* by high performance liquid chromatography/diode array detector and gas chromatography/mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 43(5), 1667-1672.
- Liang, J. Y., Zhang, J., Liu, A. P., Chen, M. Z., & Niu, T. S. (2007). Alkaloid constituents of *Corydalis adunca*. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials*, 30(11), 1386-1387.
- Liang, X. G., Wu, F., Wang, Y. J., Fu, Z., Wang, Y., Feng, Y., & Liang, S. (2014). Research on bitter components from *Coptis chinensis* based on electronic tongue. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 39(17), 3326-3329.
- Liao, W. T., Beal, J. L., Wu, W. N., & Doskotch, R. W. (1978). Alkaloids of *Thalictrum XXVI*. New hypotensive and other alkaloids from *Thalictrum minus* race B. *Lloydia*, 41(3), 257-270.
- Lima, T. F., Rocha, J. D., Guimarães-Costa, A. B., Barbosa-Filho, J. M., Decoté-Ricardo, D., Saraiva, E. M., ... & Peçanha, L. M. (2014). Warifteine, an alkaloid purified from *Cissampelos sympodialis*, inhibits neutrophil migration in vitro and in vivo. *Journal of immunology research*, 2014.

- Lin, C. Z., Liu, Z. J., Bairi, Z. D., & Zhy, C. C. (2017). A new diterpenoid alkaloid isolated from *Delphinium caeruleum*. *Chinese journal of natural medicines*, 15(1), 45-48.
- Lin, C. Z., Zhao, Z. X., Xie, S. M., Mao, J. H., Zhu, C. C., Li, X. H., ... & Wu, A. Z. (2014). Diterpenoid alkaloids and flavonoids from *Delphinium trichophorum*. *Phytochemistry*, 97, 88-95.
- Lin, H. L., Liu, T. Y., Lui, W. Y., & Chi, C. W. (1999). Up-regulation of multidrug resistance transporter expression by berberine in human and murine hepatoma cells. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 85(9), 1937-1942.
- Lin, K., Liu, Y. Q., Xu, B., Gao, J. L., Fu, Y. C., Chen, Y., ... & Li, Y. (2013). Allocryptopine and benzyltetrahydropalmatine block hERG potassium channels expressed in HEK293 cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(6), 847.
- Lin, L. Z., Hu, S. F., Zaw, K., Angerhofer, C. K., Chai, H., Pezzuto, J. M., ... & Zheng, D. M. (1994). Thalifaberidine, a cytotoxic aporphine-benzylisoquinoline alkaloid from *Thalictrum faberi*. *Journal of natural products*, 57(10), 1430-1436.
- Lin, L. Z., Shieh, H. L., Angerhofer, C. K., Pezzuto, J. M., Cordell, G. A., Xue, L., ... & Ruangrunsi, N. (1993). Cytotoxic and antimalarial bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Cyclea barbata*. *Journal of natural products*, 56(1), 22-29.
- Liu, H., Wang, J., Zhao, J., Lu, S., Jiang, W., Ma, Z., & Zhou, L. (2009). Isoquinoline alkaloids from *Macleaya cordata* active against plant microbial pathogens. *Natural product communications*, 4(11), 1557-1560.
- Liu, L., & Chen, Z. (2012). Analysis of four alkaloids of *Coptis chinensis* in rat plasma by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Analytica chimica acta*, 737, 99-104.
- Liu, L., Resch, K., & Kaefer, V. (1994). Inhibition of lymphocyte proliferation by the anti-arthritis drug sinomenine. *International journal of immunopharmacology*, 16(8), 685-691.
- Liu, L., Yu, X., Wang, Z., Sun, J., Pan, R., Yang, C., & Wu, L. (2016). Simultaneous determination and pharmacokinetics of five alkaloids in rat plasma by ultra high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry after the oral administration of *Corydalis bungeana* Turcz extract. *Journal of separation science*, 39(2), 296-305.
- Liu, Q. Y., Li, B., Gang, J. M., Karpinski, E., & Pang, P. K. (1995). Tetrandrine, a Ca⁺⁺ antagonist: effects and mechanisms of action in vascular smooth muscle cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273(1), 32-39.
- Liu, Q., Mao, X., Zeng, F., Jin, S., & Yang, X. (2012). Effect of daurisoline on hERG channel electrophysiological function and protein expression. *Journal of natural products*, 75(9), 1539-1545.
- Liu, W. K., Wang, X. K., & Che, C. T. (1996). Cytotoxic effects of sinococuline. *Cancer letters*, 99(2), 217-224.
- Liu, X. Y., Song, L., Chen, Q. H., & Wang, F. P. (2010). Two new C20-diterpenoid alkaloids from *Delphinium anthriscifolium* var. *savatieri*. *Natural product communications*, 5(7), 1005-1008.
- Liu, X., Liu, Y., Huang, P., Ma, Y., Qing, Z., Tang, Q., ... & Zhou, Y. (2017). The genome of medicinal plant *Macleaya cordata* provides new insights into benzylisoquinoline alkaloids metabolism. *Molecular plant*, 10(7), 975-989.
- Liu, Y. M., Yang, J. S., & Liu, Q. H. (2004). A new alkaloid and its artificial derivative with an indazole ring from *Nigella glandulifera*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 52(4), 454-455.
- Liu, Y., Harinantenaina, L., Brodie, P. J., Slebodnick, C., Callmander, M. W., Rakotondrajaona, R., ... & Kingston, D. G. (2013). Structure elucidation of antiproliferative bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Anisocycla grandidieri* from the Madagascar dry forest. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 51(9), 574-579.
- Liu, Z., Chang, S., Guan, X., Han, N., & Yin, J. (2016). The metabolites of Ambinine, a benzo [c] phenanthridine alkaloid, in rats identified by ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (UPLC/Q-TOF-MS/MS). *Journal of Chromatography B*, 1033, 226-233.
- Lohombo-Ekomba, M. L., Okusa, P. N., Penge, O., Kabongo, C., Choudhary, M. I., & Kasende, O. E. (2004). Antibacterial, antifungal, antiplasmodial, and cytotoxic activities of *Albertisia villosa*. *Journal of ethnopharmacology*, 93(2-3), 331-335.
- Loza, I., Orallo, F., Verde, I., Gil-Longo, J., Cadavid, I., & Calleja, J. M. (1993). A study of glaucine-induced relaxation of rat aorta. *Planta medica*, 59(03), 229-231.
- Lü, S., Dong, S., Xu, D., Duan, J., Li, G., Guo, Y., ... & Wang, Q. (2017). Spectrum-Effect Relationships between Fingerprints of *Caulophyllum robustum* Maxim and Inhabited Pro-Inflammation Cytokine Effects. *Molecules*, 22(11), 1826.

- Lv, H. N., Zeng, K. W., Zhao, M. B., Jiang, Y., & Tu, P. F. (2018). Pyrrolo [2, 1-a] isoquinoline and pyrrole alkaloids from *Sinomenium acutum*. *Journal of Asian natural products research*, 20(3), 195-200.
- Ma, B., Yue, K., Chen, L., Tian, X., Ru, Q., Gan, Y., ... & Li, C. (2014). L-stepholidine, a natural dopamine receptor D1 agonist and D2 antagonist, inhibits heroin-induced reinstatement. *Neuroscience letters*, 559, 67-71.
- Ma, C., Du, F., Yan, L., He, G., He, J., Wang, C., ... & Xu, G. (2015). Potent activities of roemerine against *Candida albicans* and the underlying mechanisms. *Molecules*, 20(10), 17913-17928.
- Ma, H., Yao, L., Pang, L., Li, X., & Yao, Q. (2016). Tetrandrine ameliorates sevoflurane-induced cognitive impairment via the suppression of inflammation and apoptosis in aged rats. *Molecular medicine reports*, 13(6), 4814-4820.
- Ma, X., Egawa, T., Kimura, H., Karaike, K., Masuda, S., Iwanaka, N., & Hayashi, T. (2010). Berberine-induced activation of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase and glucose transport in rat skeletal muscles. *Metabolism*, 59(11), 1619-1627.
- Ma, Z. Z., Xu, W., Jensen, N., Roth, B., Liu-Chen, L. Y., & Lee, D. (2008). Isoquinoline alkaloids isolated from *Corydalis yanhusuo* and their binding affinities at the dopamine D1 receptor. *Molecules*, 13(9), 2303-2312.
- MacLean, D. B., Bell, R. A., Saunders, J. K., Chen, C. Y., & Manske, R. H. F. (1969). Structures of three minor alkaloids of *Fumaria officinalis* L. *Canadian Journal of Chemistry*, 47(19), 3593-3599.
- Madgula, V. L., Ali, Z., Smillie, T., Khan, I. A., Walker, L. A., & Khan, S. I. (2009). Alkaloids and Saponins as Cytochrome P450 Inhibitors from Blue Cohosh (*Caulophyllum thalictroides*) in an in vitro Assay. *Planta medica*, 75(4), 329.
- Makarasen, A., Sirithana, W., Mogkhuntod, S., Khunnawutmanotham, N., Chimnoi, N., & Techasakul, S. (2011). Cytotoxic and antimicrobial activities of aporphine alkaloids isolated from *Stephania venosa* (Blume) Spreng. *Planta medica*, 77(13), 1519-1524.
- Makishige, A., Chiyoji, O., Akihiko, S., & Hiroshi, N. (1987). Vasodilator effects of cepharanthine, a biscochlorine alkaloid, on cutaneous microcirculation in the rabbit. *Journal of ethnopharmacology*, 20(2), 107-120.
- Manners, G. D., Panter, K. E., Pfister, J. A., Ralphs, M. H., & James, L. F. (1998). The characterization and structure-activity evaluation of toxic norditerpenoid alkaloids from two *Delphinium* species. *Journal of natural products*, 61(9), 1086-1089.
- Manske, R. H. (1950). The Alkaloids of Fumariaceae Plants. XLIV. *Corydalis incisa* (Thunb.) Pers. and the Constitutions of Adlumidine and Capnoidine. *Journal of the American Chemical Society*, 72(7), 3207-3208.
- Manske, R. H., Tomita, M., Fujitani, K., & Okamoto, Y. (1965). Studies on the alkaloids of menispermaceous plants. CCXIX. Dauricine from *Menispermum canadense* L. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 13(12), 1476-1477.
- Mao, X., Peng, Y., & Zheng, J. (2015). In vitro and in vivo characterization of reactive intermediates of corynoline. *Drug Metabolism and Disposition*, 43(10), 1491-1498.
- Mao, Z., Di, X., Zhang, J., Wang, X., Liu, Y., & Di, X. (2017). Rapid and cost-effective method for the simultaneous quantification of seven alkaloids in *Corydalis decumbens* by microwave-assisted extraction and capillary electrophoresis. *Journal of separation science*, 40(14), 3008-3014.
- Mardirossian, Z. H., Kiryakov, H. G., Ruder, J. P., & MacLean, D. B. (1983). Alkaloids of *Fumaria officinalis*. *Phytochemistry*, 22(3), 759-761.
- Marques, J. V., Dalisay, D. S., Yang, H., Lee, C., Davin, L. B., & Lewis, N. G. (2014). A multi-omics strategy resolves the elusive nature of alkaloids in *Podophyllum* species. *Molecular BioSystems*, 10(11), 2838-2849.
- Marques, L. M., Callejon, D. R., Pinto, L. G., de Campos, M. L., de Oliveira, A. R., Vessecchi, R., ... & Lopes, N. P. (2016). Pharmacokinetic properties, in vitro metabolism and plasma protein binding of govaniadine an alkaloid isolated from *Corydalis govaniana* Wall. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 131, 464-472.
- Martinez, J. A., Bello, A., Rubio, L. L., Rodriguez, C., Galan, L., Caudales, E., & Alvarez, J. L. (1998). Calcium antagonist properties of the bisbenzylisoquinoline alkaloid cycleanine. *Fundamental & clinical pharmacology*, 12(2), 182-187.
- Matsuura, H., Takahashi, K., Yamasaki, M., Yamato, O., Maeda, Y., Katakura, K., ... & Yoshihara, T. (2005). Antibabesial activity of protoberberine alkaloids and 20-hydroxyecdysone from *Arcangelisia flava* against *Babesia gibsoni* in culture. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67(2), 223-227.
- Melo, P. S., de Medeiros Cavalcante, H. M., Barbosa-Filho, J. M., Diniz, M. D. F. M., de Medeiros, I. A., & Haun, M. (2003). Warifetine and milonine, alkaloids isolated from

- Cissampelos sympodialis Eichl: cytotoxicity on rat hepatocyte culture and in V79 cells. *Toxicology letters*, 142(1-2), 143-151.
- Meng, F. C., Wu, Z. F., Yin, Z. Q., Lin, L. G., Wang, R., & Zhang, Q. W. (2018). Coptidis rhizoma and its main bioactive components: recent advances in chemical investigation, quality evaluation and pharmacological activity. *Chinese medicine*, 13(1), 13.
- Merikli, A. H., Merikli, F., Desai, H. K., Ilarslan, R., Ulubelen, A., & Pelletier, S. W. (2001). Diterpenoid alkaloids from *Delphinium virgatum* poiret. *Die Pharmazie*, 56(5), 418-419.
- Merikli, F., Merikli, A. H., Desai, H. K., Ulubelen, A., & Pelletier, S. W. (2001). Diterpenoid Alkaloids from *Consolida regalis* SF Gray su bsp. *paniculata* (Host) Sod var. *Paniculata*.
- Merikli, F., Merikli, A. H., Seyhan, G. V., Bahar, M., Desai, H. K., Ozcelik, H., & Ulubelen, A. (2002). Willipelletierine, a new diterpenoid alkaloid from *Consolida scleroclada* (Boiss.) Schrod. *Die Pharmazie*, 57(11), 761-762.
- Meyer, G. M., Meyer, M. R., Wissenbach, D. K., & Maurer, H. H. (2013). Studies on the metabolism and toxicological detection of glaucine, an isoquinoline alkaloid from *Glaucium flavum* (Papaveraceae), in rat urine using GC-MS, LC-MSn and LC-high-resolution MSn. *Journal of Mass Spectrometry*, 48(1), 24-41.
- Min, Y. D., Choi, S. U., & Lee, K. R. (2006). Aporphine alkaloids and their reversal activity of multidrug resistance (MDR) from the stems and rhizomes of *Sinomenium acutum*. *Archives of pharmacal research*, 29(8), 627.
- Mišík, V., Bezáková, L., Máleková, L., & Košťálová, D. (1995). Lipoxygenase inhibition and antioxidant properties of protoberberine and aporphine alkaloids isolated from *Mahonia aquifolium*. *Planta medica*, 61(04), 372-373.
- Mitscher, L. A., Park, Y. H., Clark, D., Hammesfahr, P. D., Wu, W. N., & Beal, J. L. (1978). Antimicrobial agents from higher plants. An investigation of *Hunnemannia fumariaefolia* pseudoalcoholates of sanguinarine and chelerythrine. *Lloydia*, 41(2), 145-150.
- Mohamed, M. E., Arafa, A. M., Soliman, S. S., & Eldahmy, S. I. (2014). Plant germination and production of callus from the yellow hornpoppy (*Glaucium flavum*): the first stage of micropropagation. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(9), 715-720.
- Mon, M. T., Yodkeeree, S., Punfa, W., Pompimon, W., & Limtrakul, P. (2018). Alkaloids from *Stephania venosa* as Chemo-Sensitizers in SKOV3 Ovarian Cancer Cells via Akt/NF-κB Signaling. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 66(2), 162-169.
- Morikawa, T., Xu, F., Ninomiya, K., Matsuda, H., & Yoshikawa, M. (2004). Nigellamines A3, A4, A5, and C, new dolabellane-type diterpene alkaloids, with lipid metabolism-promoting activities from the Egyptian medicinal food black cumin. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 52(4), 494-497.
- Morteza-Semnani, K., Amin, G., Shidfar, M. R., Hadizadeh, H., & Shafiee, A. (2003). Antifungal activity of the methanolic extract and alkaloids of *Glaucium oxylobum*. *Fitoterapia*, 74(5), 493-496.
- Muhammad, N., Lal Shrestha, R., Adhikari, A., Wadood, A., Khan, H., Khan, A. Z., ... & De Feo, V. (2015). First evidence of the analgesic activity of govaniadine, an alkaloid isolated from *Corydalis govaniensis* Wall. *Natural product research*, 29(5), 430-437.
- Müller, K., & Ziereis, K. (1994). The antipsoriatic *Mahonia aquifolium* and its active constituents; I. Pro- and antioxidant properties and inhibition of 5-lipoxygenase. *Planta medica*, 60(05), 421-424.
- Müller, K., Ziereis, K., & Gawlik, I. (1995). The antipsoriatic *Mahonia aquifolium* and its active constituents; II. Antiproliferative activity against cell growth of human keratinocytes. *Planta medica*, 61(01), 74-75.
- Murebwayire, S., Diallo, B., Luhmer, M., Vanhaelen-Fastré, R., Vanhaelen, M., & Duez, P. (2006). Alkaloids and amides from *Triclisia sacleuxii*. *Fitoterapia*, 77(7-8), 615-617.
- Murebwayire, S., Frédéricich, M., Hannaert, V., Jonville, M. C., & Duez, P. (2008). Antiplasmodial and antitrypanosomal activity of *Triclisia sacleuxii* (Pierre) Diels. *Phytotherapy*, 15(9), 728-733.
- Murebwayire, S., Ingkaninan, K., Changwijit, K., Frédéricich, M., & Duez, P. (2009). *Triclisia sacleuxii* (Pierre) Diels (Menispermaceae), a potential source of acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(1), 103-107.
- Nakamura, N., Hattori, M., Kurokawa, M., Shiraki, K., Kashiwaba, N., & Ono, M. (1999). Anti-herpes simplex virus activity of alkaloids isolated from *Stephania cepharantha*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 22(3), 268-274.
- Nakano, T. (1956). Studies on the alkaloids of menispermaceous plants. CXXXI. Isolation of magnoflorine from *Cocculus trilobus* DC. *Pharmaceutical bulletin*, 4(1), 69-70.

- Nakaoji, K., Nayeshiro, H., Tanahashi, T., Su, Y., & Nagakura, N. (1997). Bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Stephania cepharantha* and their effects on proliferation of cultured cells from the murine hair apparatus. *Planta medica*, 63(05), 425-428.
- Naman, C. B., Gupta, G., Varikuti, S., Chai, H., Doskotch, R. W., Satoskar, A. R., & Kinghorn, A. D. (2015). Northalrugosidine is a bisbenzyltetrahydroisoquinoline alkaloid from *Thalictrum alpinum* with in vivo antileishmanial activity. *Journal of natural products*, 78(3), 552-556.
- Naseri, M., Emami, S. A., Asili, J., Tayarani-Najaran, Z., Dehghan, G., Schneider, B., & Iranshahi, M. (2018). Rupestrines AD, alkaloids from the aerial parts of *Corydalis rupestris*. *Bioorganic chemistry*, 77, 651-659.
- Nation, P. N., Benn, M. H., Roth, S. H., & Wilkens, J. L. (1982). Clinical signs and studies of the site of action of purified larkspur alkaloid, methyllycaconitine, administered parenterally to calves. *The Canadian Veterinary Journal*, 23(9), 264.
- Navarro, V., & Delgado, G. (1999). Two antimicrobial alkaloids from *Bocconia arborea*. *Journal of Ethnopharmacology*, 66(2), 223-226.
- Nijland, M. M. (1963). Magnoflorine in *Caltha palustris* L. *Pharmaceutisch weekblad*, 98, 261-263.
- Ning, N., He, K., Wang, Y., Zou, Z., Wu, H., Li, X., & Ye, X. (2015). Hypolipidemic Effect and Mechanism of Palmatine from *Coptis chinensis* in Hamsters Fed High-Fat diet. *Phytotherapy research*, 29(5), 668-673.
- Niu, X., Li, W., Xu, H., Liu, X., & Qi, L. (2013). Simultaneous quantification of 11 isoquinoline alkaloids in *Corydalis impatiens* (Pall.) Fisch by HPLC. *Journal of separation science*, 36(13), 2090-2095.
- Niu, X., Zhang, H., Li, W., Mu, Q., Yao, H., & Wang, Y. (2015). Anti-inflammatory effects of cavidine in vitro and in vivo, a selective COX-2 inhibitor in LPS-induced peritoneal macrophages of mouse. *Inflammation*, 38(2), 923-933.
- Noureini, S. K., & Wink, M. (2009). Transcriptional down regulation of hTERT and senescence induction in HepG2 cells by chelidonine. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(29), 3603.
- Novak, Z., Chlebek, J., Opletal, L., Jiros, P., Macakova, K., Kunes, J., & Cahlikova, L. (2012). Corylucinine, a new alkaloid from *Corydalis cava* (Fumariaceae), and its cholinesterase activity. *Natural product communications*, 7(7), 859-860.
- Novak, Z., Hošťálková, A., Opletal, L., Novakova, L., Hrabínova, M., Kuneš, J., & Cahlikova, L. (2015). (+)-Chenabinol (Revised NMR Data) and Two New Alkaloids from *Berberis vulgaris* and their Biological Activity. *Natural product communications*, 10(10), 1695-1697.
- Och, A., Szewczyk, K., Pecio, Ł., Stochmal, A., Załuski, D., & Bogucka-Kocka, A. (2017). UPLC-MS/MS Profile of Alkaloids with Cytotoxic Properties of Selected Medicinal Plants of the Berberidaceae and Papaveraceae Families. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.
- Ohiri, F. C., Verpoorte, R., & Svendsen, A. B. (1982). Alkaloids from *Chasmanthera dependens*. *Planta medica*, 46(12), 228-230.
- Ohiri, F. C., Verpoorte, R., & Svendsen, A. B. (1983). Cycleanine N-oxide, a new alkaloid from *Synclisia scabrida*. *Planta medica*, 47(02), 87-89.
- Ohiri, F. C., Verpoorte, R., & Svendsen, A. B. (1983). Tertiary phenolic alkaloids from *Chasmanthera dependens*. *Planta medica*, 49(09), 17-19.
- Okamoto, M., Ono, M., & Baba, M. (1998). Potent inhibition of HIV type 1 replication by an antiinflammatory alkaloid, cepharanthine, in chronically infected monocytic cells. *AIDS research and human retroviruses*, 14(14), 1239-1245.
- Okamoto, Y., Yuge, E., Nagai, Y., Katsuta, R., Kishimoto, A., & Kobayashi, Y. (1969). Acutuminine, a new alkaloid from the leaves of *Menispermum dauricum* DC. *Tetrahedron letters*, (24), 1933.
- Oleszczuk, J., Leszczyńska-Gorzela, B., & Kanady, W. M. (2008). Efficacy and safety of Black cohosh (*Actaea/Cimicifuga racemosa*) in the treatment of vasomotor symptoms—review of clinical trials. *Ginekologia polska*, 79(4).
- Olorunnisola, O. S., Fadahunsi, O. S., & Adegbola, P. (2017). A Review on Ethno-Medicinal and Pharmacological Activities of *Sphenocentrum jollyanum* Pierre. *Medicines*, 4(3), 50.
- Omole, R. A., Gathirwa, J., Akala, H., Malebo, H. M., Machocho, A. K., Hassanali, A., & Ndiege, I. O. (2014). Bisbenzylisoquinoline and hasubanane alkaloids from *Stephania abyssinica* (Dillon & A. Rich)(Menispermaceae). *Phytochemistry*, 103, 123-128.
- Ong, H., & Béliveau, J. (1976). Alkaloids of *Thalictrum dioicum*: isolation and structural elucidation of thaldicine, a novel alkaloid of *Thalictrum dioicum*. In *Annales pharmaceutiques francaises*(Vol. 34, No. 5-6, p. 223).

- Onwudiwe, T. C., Ughachukwu, P. O., Unekwe, P. C., & Ogamba, J. O. (2012). Evaluation of antiulcer properties of ethanolic and hot aqueous stem extracts of *Synclisia scabrida* on experimentally induced ulcer models in albino mice. *Annals of medical and health sciences research*, 2(2), 134-139.
- Orallo, F. (2003). Pharmacological effects of (+)-nantenine, an alkaloid isolated from *Platycapnos spicata*, in several rat isolated tissues. *Planta medica*, 69(02), 135-142.
- Orallo, F., & Alzueta, A. F. (2001). Preliminary study of the vasorelaxant effects of (+)-nantenine, an alkaloid isolated from *Platycapnos spicata*, in rat aorta. *Planta medica*, 67(09), 800-806.
- Otani, M., Shitan, N., Sakai, K., Martinoia, E., Sato, F., & Yazaki, K. (2005). Characterization of vacuolar transport of the endogenous alkaloid berberine in *Coptis japonica*. *Plant Physiology*, 138(4), 1939-1946.
- Otshudi, A. L., Apers, S., Pieters, L., Claeys, M., Pannecouque, C., De Clercq, E., ... & Foriers, A. (2005). Biologically active bisbenzylisoquinoline alkaloids from the root bark of *Epinetrum villosum*. *Journal of ethnopharmacology*, 102(1), 89-94.
- Ouyang, L., Su, X., He, D., Chen, Y., Ma, M., Xie, Q., & Yao, S. (2010). A study on separation and extraction of four main alkaloids in *Macleaya cordata* (Willd) R. Br. with strip dispersion hybrid liquid membrane. *Journal of separation science*, 33(13), 2026-2034.
- Pachaly, P., & Khosravian, H. (1988). New bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Tiliacora triandra*. *Planta medica*, 54(5), 433-441.
- Pachaly, P., & Khosravian, H. (1988). Tilitriandrin, ein neues Bisbenzylisochinolin-Alkaloid aus *Tiliacora triandra*. *Planta medica*, 54(06), 516-519.
- Pachaly, P., Adnan, A. Z., & Will, G. (1992). NMR-Assignments of N-Acylaporphine Alkaloids from *Tinospora crispa*. *Planta medica*, 58(2), 184-187.
- Pan, Y. J., Wang, R., Chen, S. N., & Chen, Y. Z. (1993). Diterpenoid alkaloids from *Delphinium caeruleum*. *Planta medica*, 59(01), 83-85.
- Pandey, M. B., Singh, A. K., Singh, J. P., Singh, V. P., & Pandey, V. B. (2008). Fuyuziphine, a new alkaloid from *Fumaria indica*. *Natural product research*, 22(6), 533-536.
- Pang, J., Wang, D. Z., Zou, Z. Y., Wang, Y. Z., Gao, Q., & Li, X. G. (2014). Effect of different parts, harvesting time and processing technologies on alkaloids content of *Coptis chinensis* adventitious root. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials*, 37(3), 395-397.
- Park, I. K., Lee, H. S., Lee, S. G., Park, J. D., & Ahn, Y. J. (2000). Antifeeding activity of isoquinoline alkaloids identified in *Coptis japonica* roots against *Hyphantria cunea* (Lepidoptera: Arctiidae) and *Agelastica coerulea* (Coleoptera: Galerucinae). *Journal of economic entomology*, 93(2), 331-335.
- Park, J. E., Cuong, T. D., Hung, T. M., Lee, I., Na, M., Kim, J. C., ... & Min, B. S. (2011). Alkaloids from *Chelidonium majus* and their inhibitory effects on LPS-induced NO production in RAW264. 7 cells. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 21(23), 6960-6963.
- Park, S. U., Yu, M., & Facchini, P. J. (2003). Modulation of berberine bridge enzyme levels in transgenic root cultures of California poppy alters the accumulation of benzophenanthridine alkaloids. *Plant molecular biology*, 51(2), 153-164.
- Patel, M. B., & Mishra, S. (2011). Hypoglycemic activity of alkaloidal fraction of *Tinospora cordifolia*. *Phytomedicine*, 18(12), 1045-1052.
- Patel, M. B., & Mishra, S. (2012). Isoquinoline alkaloids from *Tinospora cordifolia* inhibit rat lens aldose reductase. *Phytotherapy Research*, 26(9), 1342-1347.
- Patel, S., Nag, M. K., Daharwal, S. J., Singh, M. R., & Singh, D. (2013). Plant Toxins: An Overview. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics (RJPPD)*, 5(5).
- Patra, A., Ghosh, S., & Mukherjee, B. (2010). Structure elucidation of two new bisbenzylisoquinoline alkaloids and NMR assignments of the alkaloids from the fruits of *Tiliacora racemosa*. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 48(10), 823-828.
- Pěňčíková, K., Urbanová, J., Musil, P., Táborská, E., & Gregorová, J. (2011). Seasonal variation of bioactive alkaloid contents in *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde. *Molecules*, 16(4), 3391-3401.
- Peng, C. Y., Liu, J. Q., Zhang, R., & Shu, J. C. (2014). A new alkaloid from the fruit of *Nandina domestica* Thunb. *Natural product research*, 28(15), 1159-1164.
- Philchenkov, A., Kaminsky, V., Zavelevich, M., & Stoika, R. (2008). Apoptogenic activity of two benzophenanthridine alkaloids from *Chelidonium majus* L. does not correlate with their DNA damaging effects. *Toxicology in vitro*, 22(2), 287-295.
- Philipov, S., Istatkova, R., Denkova, P., Dangaa, S., Samdan, J., Krosnova, M., & Munkh-Amgalan, C.

- (2009). Alkaloids from Mongolian species *Hypecoum lactiflorum* Kar. et Kir. *Pazij. Natural product research*, 23(11), 982-987.
- Pirildar, S., Ünsal-Gürer, Ç., Koçyiğit, M., Zapp, J., Kiemer, A. K., & Meriçli, A. H. (2012). Norditerpenoid alkaloids from *Delphinium flexuosum* Bieb. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 67(11-12), 541-544.
- Popova, M. E., Šimanek, V., Dolejš, L., Smysl, B., & Preininger, V. (1982). Alkaloids from *Fumaria parviflora* and *F. kralikii*. *Planta medica*, 45(06), 120-122.
- Popova, M. E., Šimánek, V., Novak, J., Dolejš, L., Sedmera, P., & Preininger, V. (1983). Alkaloids of *Fumaria densiflora*. *Planta medica*, 48(08), 272-274.
- Preininger, V., Thakur, R. S., & Šantav, F. (1976). Isolation and chemistry of alkaloids from plants of the family Papaveraceae LXVII: *Corydalis cava* (L.) Sch. et K. (*C. tuberosa* DC). *Journal of pharmaceutical sciences*, 65(2), 294-296.
- Prokopenko, Y., Tsyvunin, V., Shtrygol, S., & Georgiyants, V. (2015). In vivo anticonvulsant activity of extracts and protopine from the *Fumaria schleicheri* herb. *Scientia pharmaceutica*, 84(3), 547-554.
- Pu, H., Xu, Q., Wang, F., & Che, C. T. (1996). Two new norditerpenoid alkaloids from *Delphinium potaninii*. *Planta medica*, 62(05), 462-464.
- Purwanto, R., Hori, K., Yamada, Y., & Sato, F. (2017). Unraveling additional O-Methylation steps in benzylisoquinoline alkaloid biosynthesis in California poppy (*Eschscholzia californica*). *Plant and Cell Physiology*, 58(9), 1528-1540.
- Qing, Z. X., Cheng, P., Liu, X. B., Liu, Y. S., Zeng, J. G., & Wang, W. (2014). Structural speculation and identification of alkaloids in *Macleaya cordata* fruits by high-performance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry combined with a screening procedure. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 28(9), 1033-1044.
- Qin-Wei, Z., & Yong-Guang, L. I. (2016). Berberine attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by suppressing the activation of PI3K/AKT signaling. *Experimental and therapeutic medicine*, 11(3), 978-984.
- Qu, Y. F., Gao, J. Y., Wang, J., Geng, Y. M., Zhou, Y., Sun, C. X., ... & Wang, G. S. (2017). New Triterpenoid Saponins from the Herb *Hylomecon japonica*. *Molecules*, 22(10), 1731.
- Račková, L., Májeková, M., Košťálová, D., & Štefek, M. (2004). Antiradical and antioxidant activities of alkaloids isolated from *Mahonia aquifolium*. *Structural aspects. Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(17), 4709-4715.
- Rafamantanana, M. H., Debrus, B., Raelison, G. E., Rozet, E., Lebrun, P., Uverg-Ratsimamanga, S., ... & Quetin-Leclercq, J. (2012). Application of design of experiments and design space methodology for the HPLC-UV separation optimization of aporphine alkaloids from leaves of *Spirospermum penduliflorum* Thouars. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 62, 23-32.
- Rahimi-Madiseh, M., Lorigoini, Z., Zamani-gharaghoshi, H., & Rafieian-kopaei, M. (2017). *Berberis vulgaris*: specifications and traditional uses. *Iranian journal of basic medical sciences*, 20(5), 569.
- Rajecky, M., Slaninova, I., Mokrisova, P., Urbanova, J., Palkovsky, M., Taborska, E., & Taborsky, P. (2013). Alkaloid chelirubine and DNA: Blue and red luminescence. *Talanta*, 105, 317-319.
- Rakotondramasy-Rabesiaka, L., Havet, J. L., Porte, C., & Fauduet, H. (2007). Solid-liquid extraction of protopine from *Fumaria officinalis* L.—analysis determination, kinetic reaction and model building. *Separation and Purification Technology*, 54(2), 253-261.
- Ratsimamanga-Urverg, S., Rasoanaivo, P., Ramiamanana, L., Milijaona, R., Rafatro, H., Verdier, F., ... & Le Bras, J. (1992). In vitro antimalarial activity and chloroquine potentiating action of two bisbenzylisoquinoline enantiomer alkaloids isolated from *Strychnopsis thouarsii* and *Spirospermum penduliflorum*. *Planta medica*, 58(06), 540-543.
- Rattanawong, A., Payon, V., Limpanasittikul, W., Boonkrai, C., Mutirangura, A., & Wonganan, P. (2018). Cepharanthine exhibits a potent anticancer activity in p53-mutated colorectal cancer cells through upregulation of p21Waf1/Cip1. *Oncology reports*, 39(1), 227-238.
- Reina, M., Mancha, R., González-Coloma, A., Bailén, M., Rodríguez, M. L., & Martínez-Díaz, R. A. (2007). Diterpenoid alkaloids from *Delphinium gracile*. *Natural product research*, 21(12), 1048-1055.
- Ribeiro-Filho, J., Leite, F. C., Costa, H. F., Calheiros, A. S., Torres, R. C., de Azevedo, C. T., ... & Piuvezam, M. R. (2014). Curine inhibits mast cell-dependent responses in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 155(2), 1118-1124.
- Ribeiro-Filho, J., Piuvezam, M. R., & Bozza, P. T. (2015). Anti-allergic properties of curine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid. *Molecules*, 20(3), 4695-4707.

- Ridi, M. E., Khalifa, K., & Mamoon, A. (1956). THE CHROMATOGRAPHIC PURIFICATION AND ULTRA-VIOLET SPECTROPHOTOMETRIC ESTIMATION OF HYDRASTINE AND BERBERINE IN FLUID EXTRACT OF HYDRASTIS. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 8(1), 602-605.
- Rojsanga, P., Gritsanapan, W., & Suntornsuk, L. (2006). Determination of berberine content in the stem extracts of *Coscinium fenestratum* by TLC densitometry. *Medical Principles and Practice*, 15(5), 373-378.
- Rong, W. A. N. G., Tengmao, M. A., Fei, L. I. U., & Huiqin, G. A. O. (2018). Research Progress on Pharmacological Action and Clinical Application of *Stephania Tetrandrae Radix*. *Medicinal Plant*, 9(3).
- Ropivia, J., Derbré, S., Rouger, C., Pagniez, F., Le Pape, P., & Richomme, P. (2010). Isoquinolines from the roots of *Thalictrum flavum* L. and their evaluation as antiparasitic compounds. *Molecules*, 15(9), 6476-6484.
- Rubio-Piña, J., & Vázquez-Flota, F. (2013). Pharmaceutical applications of the benzyloquinoline alkaloids from *Argemone mexicana* L. *Current topics in medicinal chemistry*, 13(17), 2200-2207.
- Rüffer, M. (1985). The production of isoquinoline alkaloids by plant cell cultures. *The chemistry and biology of isoquinoline alkaloids*. Springer, Berlin, Heidelberg, 265-280.
- Ruiz, A., Zapata, M., Sabando, C., Bustamante, L., von Baer, D., Vergara, C., & Mardones, C. (2014). Flavonols, alkaloids, and antioxidant capacity of edible wild *Berberis* species from patagonia. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(51), 12407-12417.
- Sai, C. M., Li, D. H., Xue, C. M., Wang, K. B., Hu, P., Pei, Y. H., ... & Hua, H. M. (2015). Two pairs of enantiomeric alkaloid dimers from *Macleaya cordata*. *Organic letters*, 17(16), 4102-4105.
- Sai, C., Li, D., Li, S., Han, T., Guo, Y., Li, Z., & Hua, H. (2017). LC-MS guided isolation of three pairs of enantiomeric alkaloids from *Macleaya cordata* and their enantioseparations, antiproliferative activity, apoptosis-inducing property. *Scientific Reports*, 7(1), 15410.
- Samita, F., Ochieng, C. O., Owuor, P. O., Manguro, L. O. A., & Midiwo, J. O. (2017). Isolation of a new β -carboline alkaloid from aerial parts of *Trichlisia sacleuxii* and its antibacterial and cytotoxicity effects. *Natural product research*, 31(5), 529-536.
- Sánchez-Mendoza, M. E., Castillo-Henkel, C., & Navarrete, A. (2008). Relaxant action mechanism of berberine identified as the active principle of *Argemone ochroleuca* Sweet in guinea-pig tracheal smooth muscle. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 60(2), 229-236.
- Sari, A. (1999). Alkaloids from *Glaucium leiocarpum*. *Planta medica*, 65(05), 492-492.
- Satoh, K., Nagai, F., Ono, M., & Aoki, N. (2003). Inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase by the extract of *Stephania cepharantha* Hayata and bisbenzyloquinoline alkaloid cycleanine, a major constituent. *Biochemical pharmacology*, 66(3), 379-385.
- Schermerhorn, J. W., & Soine, T. O. (1951). Further studies on the alkaloids of *Argemone hispida*. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 40(1), 19-23.
- Seal, T., & Mukherjee, B. (2002). (+)-tiliarine, a selective in vitro inhibitor of human melanoma cells. *Phytotherapy Research*, 16(6), 596-599.
- Seger, C., Sturm, S., Strasser, E. M., Ellmerer, E., & Stuppner, H. (2004). 1H and 13C NMR signal assignment of benzyloquinoline alkaloids from *Fumaria officinalis* L.(Papaveraceae). *Magnetic Resonance in Chemistry*, 42(10), 882-886.
- Sekiya, N., Hikiami, H., Yokoyama, K., Kouta, K., Sakakibara, I., Shimada, Y., & Terasawa, K. (2005). Inhibitory Effects of *Stephania tetrandra* S. M OORE on Free Radical-Induced Lysis of Rat Red Blood Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(4), 667-670.
- Semwal, D. K., & Rawat, U. (2009). Antimicrobial hasubanalactam alkaloid from *Stephania glabra*. *Planta medica*, 75(4), 378.
- Semwal, D. K., Rawat, U., Semwal, R., Singh, R., & Singh, G. J. P. (2010). Anti-hyperglycemic effect of 11-hydroxypalmatine, a palmatine derivative from *Stephania glabra* tubers. *Journal of Asian natural products research*, 12(2), 99-105.
- Semwal, D. K., Semwal, R. B., Vermaak, I., & Viljoen, A. (2014). From arrow poison to herbal medicine—the ethnobotanical, phytochemical and pharmacological significance of *Cissampelos* (Menispermaceae). *Journal of ethnopharmacology*, 155(2), 1011-1028.
- Sener, B., Temizer, H., & Koyuncu, M. (1992). Chemical constituents of *tagetes patula* L. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 5(2), 111-113.
- Seow, W. K., Ferrante, A., Goh, D. B. H., Chalmers, A. H., Si-Ying, L., & Thong, Y. H. (1988). In vitro immunosuppressive properties of the plant alkaloid tetrandrine. *International Archives of Allergy and Immunology*, 85(4), 410-415.
- Serkedjieva, J., & Velcheva, M. (2003). In vitro anti-influenza virus activity of the pavine

- alkaloid (-)-thalimonine isolated from *Thalictrum simplex* L. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 14(2), 75-80.
- Shafiee, A., Lalezari, I., & Rahimi, O. (1977). Alkaloids of papaver genus IX. Alkaloids of *Glaucium vitellinum* Boiss and Buhse, population Seerjan and *Glaucium pulchrum* Stapf, population Elika. *Lloydia*, 40(4), 352-355.
- Shafiee, A., Lalezari, I., Lajevardi, S., & Khalafi, F. (1977). Alkaloids of *Glaucium flavum* grantz, populations isfahan and kazerun. *Journal of pharmaceutical sciences*, 66(6), 873-874.
- Shafiee, A., Morteza-Semnani, K., & Amini, M. (1998). (+)-Bulbocapnine- β -N-oxide from *Glaucium fimbrilligerum*. *Journal of natural products*, 61(12), 1564-1565.
- Shaheen, F., Zeeshan, M., Ahmad, M., Anjum, S., Ali, S., Fun, H. K., ... & Atta-ur-Rahman†,‡. (2006). Norditerpenoid alkaloids from *Delphinium nordhagenii*. *Journal of natural products*, 69(5), 823-825.
- Shamma, M., & Guinaudeau, H. (1985). Aporphinoids alkaloids. *Natural product reports*, 2(3), 227-233.
- Shamma, M., Chinnasamy, P., Miana, G. A., Khan, A., Bashir, M., Salazar, M., ... & Beal, J. L. (1979). The alkaloids of *Delphinium cashmirianum*. *Journal of natural products*, 42(6), 615-623.
- Shamma, M., Rothenberg, A. S., Salgar, S. S., & Jayatilake, G. S. (1976). Thalidine, a new isopavine alkaloid from *Thalictrum dioicum*. *Lloydia*, 39(6), 395-398.
- Shan, L. H., Zhang, J. F., Gao, F., Huang, S., & Zhou, X. L. (2017). Diterpenoid alkaloids from *Delphinium anthriscifolium* var. *majus*. *Scientific reports*, 7(1), 6063.
- Shan, L. H., Zhang, J. F., Gao, F., Huang, S., & Zhou, X. L. (2018). C18-Diterpenoid alkaloids from *Delphinium anthriscifolium* var. *majus*. *Journal of Asian natural products research*, 20(5), 423-430.
- Shan, L., Zhang, J., Chen, L., Wang, J., Huang, S., & Zhou, X. (2015). Two New C18-Diterpenoid Alkaloids from *Delphinium anthriscifolium*. *Natural product communications*, 10(12), 2067-2068.
- Shang, X. Y., Shi, J. G., Yang, Y. C., Liu, X., Li, C., & Zhang, C. Z. (2003). Alkaloids from a Tibetan medicine *Meconopsis quintuplinervia* Regel. *Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica*, 38(4), 276-278.
- Shangguan, Y., He, J., Kang, Y., Wang, Y., Yang, P., Guo, J., & Huang, J. (2018). Structural Characterisation of Alkaloids in Leaves and Roots of *Stephania kwangsiensis* by LC-QTOF-MS. *Phytochemical Analysis*, 29(1), 101-111.
- Shariatgorji, M., Spacil, Z., Maddalo, G., Cardenas, L. B., & Ilag, L. L. (2009). Matrix-free thin-layer chromatography/laser desorption ionization mass spectrometry for facile separation and identification of medicinal alkaloids. *Rapid Communications in Mass Spectrometry: An International Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up-to-the-Minute Research in Mass Spectrometry*, 23(23), 3655-3660.
- Shen, X. L., Zhou, X. L., Chen, Q. H., Chen, D. L., & Wang, F. P. (2002). New C19-Diterpenoid Alkaloids from the Roots of *Delphinium potaninii* var. *jiufengshanense*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 50(9), 1265-1267.
- Shi, R., Zhou, H., Ma, B., Ma, Y., Wu, D., Wang, X., ... & Cheng, N. (2012). Pharmacokinetics and metabolism of jatrorrhizine, a gastric prokinetic drug candidate. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 33(3), 135-145.
- Shine, V. J., Latha, P. G., Suja, S. N. R., Anuja, G. I., Raj, G., & Rajasekharan, S. N. (2014). Ameliorative effect of alkaloid extract of *Cyclea peltata* (Poir.) Hook. f. & Thoms. roots (ACP) on APAP/CCl4 induced liver toxicity in Wistar rats and in vitro free radical scavenging property. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4(2), 143-151.
- Shrestha, P. M., & Katz, A. (2000). Norditerpenoid alkaloids from the roots of *Delphinium stapeliosum*. *Journal of natural products*, 63(1), 2-5.
- Shrestha, P. M., & Katz, A. (2004). Diterpenoid Alkaloids from the Roots of *Delphinium s cabriflorum*. *Journal of natural products*, 67(9), 1574-1576.
- Si, K., Liu, J., He, L., Li, X., Gou, W., Liu, C., & Li, X. (2010). Caulophine protects cardiomyocytes from oxidative and ischemic injury. *Journal of pharmacological sciences*, 113(4), 368-377.
- Siatka, T., Adamcová, M., Opletal, L., Cahlíková, L., Jun, D., Hrabínová, M., ... & Chlebek, J. (2017). Cholinesterase and Prolyl Oligopeptidase Inhibitory Activities of Alkaloids from *Argemone platyceras* (Papaveraceae). *Molecules*, 22(7), 1181.
- Silva, L. R., Alves, A. F., Cavalcante-Silva, L. H. A., Braga, R. M., de Almeida, R. N., Barbosa-Filho, J. M., & Piuvezam, M. R. (2017). Milonine, a morphinandienone alkaloid, has anti-inflammatory and analgesic effects by inhibiting TNF- α and IL-1 β production. *Inflammation*, 40(6), 2074-2085.

- Singh, A. N., Pande, H., & Bhakuni, D. S. (1977). Cocculitine, a new abnormal Erythrina alkaloid from *Cocculus laurifolius*. *Lloydia*, 40(4), 322-325.
- Singh, A., Bajpai, V., Srivastava, M., Arya, K. R., & Kumar, B. (2015). Rapid screening and distribution of bioactive compounds in different parts of *Berberis petiolaris* using direct analysis in real time mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical analysis*, 5(5), 332-335.
- Singh, S., Jain, L., Pandey, M. B., Singh, U. P., & Pandey, V. B. (2009). Antifungal activity of the alkaloids from *Eschscholtzia californica*. *Folia microbiologica*, 54(3), 204-206.
- Singh, S., Singh, T. D., Singh, V. P., & Pandey, V. B. (2010). Quaternary alkaloids of *Argemone mexicana*. *Pharmaceutical biology*, 48(2), 158-160.
- Singh, S., Verma, M., Malhotra, M., Prakash, S., & Singh, T. D. (2016). Cytotoxicity of alkaloids isolated from *Argemone mexicana* on SW480 human colon cancer cell line. *Pharmaceutical biology*, 54(4), 740-745.
- Sinkule, J. A. (1984). Etoposide: A Semisynthetic Epipodophyllotoxin Chemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics, Adverse Effects and Use as an Antineoplastic Agent. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 4(2), 61-71.
- Siwon, J., Verpoorte, R., & Svendsen, A. B. (1981). Studies on Indonesian Medicinal Plants VI* Further Alkaloids from *Fibraurea chloroleuca*. *Planta medica*, 41(01), 65-68.
- Slaninová, I., López-Sánchez, N., Šebrlová, K., Vymazal, O., Frade, J. M., & Táborská, E. (2016). Introduction of macarpine as a novel cell-permeant DNA dye for live cell imaging and flow cytometry sorting. *Biology of the Cell*, 108(1), 1-18.
- Slatkin, D. J., Doorenbos, N. J., Knapp, J. E., & Schiff Jr, P. L. (1974). Carococculine, a new alkaloid from *Cocculus carolinus*. *Lloydia*, 37(3), 488.
- Slavík, J., Bochořáková, J., & Slavíková, L. (1987). Occurrence of magnoflorine and corytuberine in some wild or cultivated plants of Czechoslovakia. *Collection of Czechoslovak chemical communications*, 52(3), 804-812.
- Soine, T. O., & Willette, R. E. (1960). The isolation of β -allocryptopine from *Argemone squarrosa* subsp. *squarrosa*. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 49(6), 368-370.
- Sokomba, E., Wambebe, C., Chowdhury, B. K., Iriah, J., Ogbeide, O. N., & Orkor, D. (1986). Preliminary phytochemical, pharmacological and antibacterial studies of the alkaloidal extracts of the leaves of *Synclisia scabrida* miers. *Journal of ethnopharmacology*, 18(2), 173-185.
- Song, L., Liang, X. X., Chen, D. L., Jian, X. X., & Wang, F. P. (2007). New C18-Diterpenoid Alkaloids from *Delphinium anthriscifolium* var. *savatieri*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 55(6), 918-921.
- Song, L., Liu, X. Y., Chen, Q. H., & Wang, F. P. (2009). New C19-and C18-Diterpenoid Alkaloids from *Delphinium anthriscifolium* var. *savatieri*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 57(2), 158-161.
- Sotnikova, R., Kost'álová, D., & Vaverkova, S. (1994). Effect of bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Mahonia aquifolium* on the isolated rat aorta. *General pharmacology*, 25(7), 1405-1410.
- Souccar, C., Borrás, M. R., Corrado, A. P., Lima-Landman, M. T., & Lapa, A. J. (1999). Natural probes for cholinergic sites: L-bebeerine actions on the neuromuscular transmission, the nicotinic receptor/ionic channel complex, and contraction of skeletal muscles. *Acta physiologica, pharmacologica et therapeutica latinoamericana: organo de la Asociacion Latinoamericana de Ciencias Fisiologicas y [de] la Asociacion Latinoamericana de Farmacologia*, 49(4), 268-278.
- Spiff, A. I., Zabel, V., Watson, W. H., Zemaitis, M. A., Ateya, A. M., Slatkin, D. J., ... & Schiff Jr, P. L. (1981). Constituents of West African medicinal plants. XXX. Tridictyophylline, A new morphinan alkaloid from *Triclisia dictyophylla*. *Journal of natural products*, 44(2), 160-165.
- Steele, J. C., Simmonds, M. S., Veitch, N. C., & Warhurst, D. C. (1999). Evaluation of the anti-plasmodial activity of bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Abuta grandifolia*. *Planta medica*, 65(05), 413-416.
- Stermitz, F. R. (1967). Alkaloids of the Papaveraceae V. Muramine and berberine from *Argemone squarrosa*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 56(6), 760-762.
- Stermitz, F. R., & Muralidharan, V. P. (1967). Alkaloids of the Papaveraceae VI. Protopine and allocryptopine from *Arctomecon californica*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 56(6), 762-762.
- Stermitz, F. R., & Teng, L. C. (1967). Alkaloids of the Papaveraceae. VII. The absolute configuration of romneine.(-)-reticuline from *Romneya coulteri*. *Tetrahedron letters*, 17, 1601.
- Sturm, S., & Stuppner, H. (1998). Analysis of isoquinoline alkaloids in medicinal plants by

- capillary electrophoresis—mass spectrometry. *Electrophoresis*, 19(16-17), 3026-3032.
- Su, C. R., Ueng, Y. F., Dung, N. X., Vijaya Bhaskar Reddy, M., & Wu, T. S. (2007). Cytochrome P3A4 inhibitors and other constituents of *Fibraurea tinctoria*. *Journal of natural products*, 70(12), 1930-1933.
- Su, G., Wang, H., Gao, Y., Chen, G., Pei, Y., & Bai, J. (2017). ¹H-NMR-based metabonomics of the protective effect of *Coptis chinensis* and berberine on cinnabar-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Molecules*, 22(11), 1855.
- Suau, R., Cabezudo, B., Rico, R., Najera, F., & López-Romero, J. M. (2002). Direct determination of alkaloid contents in *Fumaria* species by GC-MS. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 13(6), 363-367.
- Suau, R., Cabezudo, B., Valpuesta, M., Posadas, N., Diaz, A., & Torres, G. (2005). Identification and quantification of isoquinoline alkaloids in the genus *Sarcocapnos* by GC-MS. *Phytochemical Analysis*, 16(5), 322-327.
- Suau, R., Cuevas, A., Garcia, A. I., Rico, R., & Cabezudo, B. (1991). Isoquinoline alkaloids from *Platycapnos*. *Phytochemistry*, 30(10), 3315-3317.
- Suchomelová, J., Bochořáková, H., Paulová, H., Musil, P., & Táborská, E. (2007). HPLC quantification of seven quaternary benzo [c] phenanthridine alkaloids in six species of the family Papaveraceae. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 44(1), 283-287.
- Sugimoto, Y., Babiker, H. A., Saisho, T., Furumoto, T., Inanaga, S., & Kato, M. (2001). Chlorinated alkaloids in *Menispermum dauricum* DC. root culture. *The Journal of organic chemistry*, 66(10), 3299-3302.
- Sun, R., Jiang, H., Zhang, W., Yang, K., Wang, C., Fan, L., ... & Geng, Z. (2014). Cytotoxicity of aporphine, protoberberine, and protopine alkaloids from *Dicranostigma leptopodium* (Maxim.) Fedde. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Sun, Y. F., & Wink, M. (2014). Tetrandrine and fangchinoline, bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Stephania triandra* can reverse multidrug resistance by inhibiting P-glycoprotein activity in multidrug resistant human cancer cells. *Phytomedicine*, 21(8-9), 1110-1119.
- Sureram, S., Senadeera, S. P., Hongmanee, P., Mahidol, C., Ruchirawat, S., & Kittakoop, P. (2012). Antimycobacterial activity of bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Tiliacora triandra* against multidrug-resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(8), 2902-2905.
- Suzuki, M., Nakagawa, K., Fukui, H., & Tabata, M. (1988). Alkaloid production in cell suspension cultures of *Thalictrum flavum* and *T. dipterocarpum*. *Plant cell reports*, 7(1), 26-29.
- Swaffar, D. S., Holley, C. J., Fitch, R. W., Elkin, K. R., Zhang, C., Sturgill, J. P., & Menachery, M. D. (2012). Phytochemical investigation and in vitro cytotoxic evaluation of alkaloids from *Abuta rufescens*. *Planta medica*, 78(03), 230-232.
- Tackie, A. N., Dwuma-Badu, D., Ayim, J. S., & Dabra, T. T. (1975). Constituents of West African medicinal plants. VII: Alkaloids of *Tiliacora dinklagei*. *Lloydia*, 38(3), 210-212.
- Tan, Z., Zhu, R., Shi, R., Zhong, J., Ma, Y., Wang, C., ... & Cheng, N. (2013). Involvement of rat organic cation transporter 2 in the renal uptake of jatrorrhizine. *Journal of pharmaceutical sciences*, 102(4), 1333-1342.
- Tanabe, H., Suzuki, H., Mizukami, H., & Inoue, M. (2005). Double blockade of cell cycle progression by coptisine in vascular smooth muscle cells. *Biochemical pharmacology*, 70(8), 1176-1184.
- Tanahashi, T., & Zenk, M. H. (1990). New hydroxylated benzo [c] phenanthridine alkaloids from *Eschscholtzia californica* cell suspension cultures. *Journal of natural products*, 53(3), 579-586.
- Tanahashi, T., Su, Y., Nagakura, N., & Nayeshiro, H. (2000). Quaternary isoquinoline alkaloids from *Stephania cepharantha*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 48(3), 370-373.
- Tang, D., Chen, Q. B., Xin, X. L., & Aisa, H. A. (2017). Anti-diabetic effect of three new norditerpenoid alkaloids in vitro and potential mechanism via PI3K/Akt signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 87, 145-152.
- Tang, L. J., Guan, H. Y., Zhang, Y. H., He, L., Yang, X. S., & Hao, X. J. (2010). Study on the alkaloids in *Stephania hernandifolia*. *Zhong yao cai= Zhongyao cai= Journal of Chinese medicinal materials*, 33(12), 1881-1883.
- Tang, L., Zhang, Y., Hao, X., He, L., Song, S., & Yang, X. (2010). Hasubanan type alkaloids in *Stephania hernandifolia*. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 35(15), 1973-1977.
- Tang, Y. L., Yang, A. M., Zhang, Y. S., & Wang, H. Q. (2005). Studies on the Alkaloids from the Herb of *Corydalis adunca*. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 30(3), 195-197.

- Tani, C., Imanishi, I., & Nishijo, J. (1970). Studies on the alkaloids of Fumariaceae plants. XI. Alkaloids of *Corydalis platycarpa* Makino.(2). Dehydrocapaurimine. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 90(7), 903.
- Tani, C., Takao, N., Takao, S., & Tagahara, K. (1962). Studies on the alkaloids of fumariaceous plants. IV. Alkaloids of *Corydalis incisa*.(4). Structure of tetrahydrocorysamine. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 82, 751.
- Tatsis, E. C., Böhm, H., & Schneider, B. (2013). Occurrence of nudicaulin structural variants in flowers of papaveraceous species. *Phytochemistry*, 92, 105-112.
- Thuy, T. T., Porzel, A., Franke, K., Wessjohann, L., & Sung, T. V. (2005). Isoquinolone and protoberberine alkaloids from *Stephania rotunda*. *Die Pharmazie*, 60(9), 701-704.
- Tian, P. P., Zhang, X. X., Wang, H. P., Li, P. L., Liu, Y. X., & Li, S. J. (2017). Rapid Analysis of components in *Coptis chinensis* Franch by ultra-performance liquid chromatography with quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Pharmacognosy magazine*, 13(49), 175.
- Tomimatsu, T. (1969). Alkaloids of *Thalictrum*-8-Isolation of thalidasine from *Thalictrum rugosum*. *徳島大学薬学部研究年報*, (17), 99-102.
- Tomimatsu, T., & Beal, J. L. (1966). Alkaloids of *Thalictrum* VI: Isolation of Obamegine from *Thalictrum rugosum*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 55(2), 208-209.
- Tomimatsu, T., Vorperian, E., Beal, J. L., & Cava, M. P. (1965). Alkaloids of *Thalictrum* IV. Isolation of thalicarpine from *T. dasycarpum* and *T. revolutum*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 54(9), 1389-1389.
- Tomita, M., & Ibuka, T. (1963). Studies on the alkaloids of Menispermaceae plants. CCIV. Alkaloids of formosan *Stephania Japonice* Miers. The structure of a new tertiary phenolic biscoclaurine type alkaloid "stepholine". *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 83, 940.
- Tomita, M., & Kikuchi, T. (1955). Studies on the Alkaloids of Menispermaceae Plants. CXXIV. Alkaloids of *Menispermum dauricum* DC.(Suppl. 1). *Pharmaceutical bulletin*, 3(2), 100-104.
- Tomita, M., & Kozuka, M. (1967). Studies on the alkaloids of menispermaceae plants. CCXLV. Alkaloids of *Stephania cepharantha* Hayata (7). Structure of cephamine. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 87(10), 1203.
- Tomita, M., & Kugo, T. (1956). Studies on the Alkaloids of Berberidaceous Plants. VIII. Alkaloids of *Berberis amurensis* Rupr. var. *japonica* (Regel) Rehd. forma *Bretschneideri* (Rehd.) Ohwi.(2). *Pharmaceutical bulletin*, 4(2), 121-123.
- Tomita, M., Furukawa, H., & Fukagawa, K. (1967). Studies on the alkaloids of Menispermaceae plants. CCXXXI. Alkaloids of *Limacia cuspidata* (Miers) Hook. f. et Thom. 1. The structure of limacine, limacusine and cuspidaline, new phenolic bisbenzylisoquinoline bases. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 87(7), 793-796.
- Tomita, M., Ibuka, T., & Tsuyama, K. (1964). Studies on the alkaloids of Menispermaceae plants. CCIV. Alkaloids of formosan *Stephania Japonice* Miers. The isolation of water-soluble quaternary base, cyclanoline. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 84, 776.
- Tomita, M., Inubushi, Y., & Ibuka, T. (1967). Studies on the alkaloids of menispermaceae plants. 230. Alkaloids of formosan *Stephania japonica* Miers. Structure of prometaphanine. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 87(4), 381.
- Tsukiyama, M., Ueki, T., Yasuda, Y., Kikuchi, H., Akaishi, T., Okumura, H., & Abe, K. (2009). β 2-Adrenoceptor-mediated tracheal relaxation induced by higenamine from *Nandina domestica* Thunberg. *Planta medica*, 75(13), 1393-1399.
- Tsutsumi, T., Kobayashi, S., Liu, Y. Y., & Kontani, H. (2003). Anti-hyperglycemic effect of fangchinoline isolated from *Stephania tetrandra* Radix in streptozotocin-diabetic mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(3), 313-317.
- Uche, F. I., Drijfhout, F. P., McCullagh, J., Richardson, A., & Li, W. W. (2016). Cytotoxicity Effects and Apoptosis Induction by Bisbenzylisoquinoline Alkaloids from *Triclisia subcordata*. *Phytotherapy Research*, 30(9), 1533-1539.
- Uche, F. I., McCullagh, J., Claridge, T. W., Richardson, A., & Li, W. W. (2018). Synthesis of (aminoalkyl) cycleanine analogues: cytotoxicity, cellular uptake, and apoptosis induction in ovarian cancer cells. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 28(9), 1652-1656.
- Ulubelen, A., Desai, H. K., Hart, B. P., Joshi, B. S., Pelletier, S. W., Meriçli, A. H., ... & Özen, H. Ç. (1996). Diterpenoid alkaloids from *Consolida oliveriana*. *Journal of natural products*, 59(9), 907-910.

- Ulubelen, A., Desai, H. K., Srivastava, S. K., Hart, B. P., Park, J. C., Joshi, B. S., ... & Ilarslan, R. (1996). Diterpenoid alkaloids from *Delphinium davisii*. *Journal of natural products*, 59(4), 360-366.
- Uto, T., Toyama, M., Yoshinaga, K., & Baba, M. (2016). Cepharanthine induces apoptosis through the mitochondria/caspase pathway in murine dendritic cells. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 38(3), 238-243.
- Vaidya, A. B., Rajagopalan, T. G., Kale, A. G., & Levine, R. J. (1980). Inhibition of human pregnancy plasma diamine oxidase with alkaloids of *Argemone mexicana*--berberine and sanguinarine. *Journal of postgraduate medicine*, 26(1), 28.
- Valka, I., & Šimánek, V. (1988). Determination of alkaloids of *Fumaria parviflora* and *Fumaria capreolata* by high-performance liquid chromatography and capillary isotachopheresis. *Journal of Chromatography A*, 445, 258-263.
- Valka, I., Walterova, D., Popova, M. E., Preininger, V., & Šimánek, V. (1985). Separation and quantification of some alkaloids from *Fumaria parviflora* by capillary isotachopheresis. *Planta medica*, 51(04), 319-322.
- Valpuesta, M., Posadas, N., Ruiz, I., Silva, M. V., Gomez, A. I., Suau, R., ... & Cabezudo, B. (1995). Alkaloids from *Ceratocarpus heterocarpus* plants and in vitro cultures. *Phytochemistry*, 38(1), 113-118.
- Van Berkel, G. J., Tomkins, B. A., & Kertesz, V. (2007). Thin-layer chromatography/desorption electrospray ionization mass spectrometry: investigation of goldenseal alkaloids. *Analytical chemistry*, 79(7), 2778-2789.
- Vavrečková, C., Gawlik, I., & Müller, K. (1996). Benzophenanthridine alkaloids of *Chelidonium majus*; II. Potent inhibitory action against the growth of human keratinocytes. *Planta medica*, 62(06), 491-494.
- Velcheva, M. P., Petrova, R. R., Samdanghiin, Z., Danghaaghiin, S., & Yansanghiin, Z. (1994). Northalichthuberine: A New Phenanthrene Alkaloid from *Thalictrum simplex*. *Planta medica*, 60(5), 485-486.
- Velcheva, M., Dutschewska, H., & Samuelsson, G. (1992). The alkaloids of the roots of *Thalictrum flavum* L. *Acta pharmaceutica nordica*, 4(1), 57.
- Verpoorte, R., Van Beek, T. A., Siwon, H., & Svendsen, A. B. (1982). Studies on Indonesian medicinal plants. *Pharmacy World & Science*, 4(3), 87-88.
- Volleková, A., Košťálová, D., & Sochorova, R. (2001). Isoquinoline alkaloids from *Mahonia aquifolium* stem bark are active against *Malassezia* spp. *Folia microbiologica*, 46(2), 107.
- Volleková, A., Košťálová, D., Kettmann, V., & Tóth, J. (2003). Antifungal activity of *Mahonia aquifolium* extract and its major protoberberine alkaloids. *Phytotherapy Research*, 17(7), 834-837.
- Vrancheva, R. Z., Ivanov, I. G., Aneva, I. Y., Dincheva, I. N., Badjakov, I. K., & Pavlov, A. I. (2016). Alkaloid profiles and acetylcholinesterase inhibitory activities of *Fumaria* species from Bulgaria. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 71(1-2), 9-14.
- Vrba, J., Orolinova, E., & Ulrichova, J. (2012). Induction of heme oxygenase-1 by *Macleaya cordata* extract and its constituent sanguinarine in RAW264. 7 cells. *Fitoterapia*, 83(2), 329-335.
- Vrba, J., Vrublova, E., Modriansky, M., & Ulrichova, J. (2011). Protopine and allocryptopine increase mRNA levels of cytochromes P450 1A in human hepatocytes and HepG2 cells independently of AhR. *Toxicology letters*, 203(2), 135-141.
- Wagner, H., Lin, L. Z., & Seligmann, O. (1984). Alkaloids from *Thalictrum faberi*. *Planta medica*, 50(01), 14-16.
- Walterova, D., Preininger, V., & Šimánek, V. (1984). Qualitative and Quantitative Isotachopheretic Analysis of Some Quaternary Isoquinoline Alkaloids1, 2. *Planta medica*, 50(02), 149-151.
- Wang, A. L., Li, Z., Yuan, M., Albert, C. H., Zhu, X. A., & Tso, M. O. (2007). Sinomenine inhibits activation of rat retinal microglia induced by advanced glycation end products. *International immunopharmacology*, 7(12), 1552-1558.
- Wang, B., Yang, Z. F., Zhao, Y. L., Liu, Y. P., Deng, J., Huang, W. Y., ... & Luo, X. D. (2018). Anti-Inflammatory Isoquinoline with Bis-seco-aporphine Skeleton from *Dactylicapnos scandens*. *Organic letters*, 20(6), 1647-1650.
- Wang, D. J., Mao, H. Y., & Lei, M. (1993). *Rotundium* in the treatment of atrial fibrillation. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*, 13(8), 455-7.
- Wang, E. J., Ma, Y. B., Zhang, X. M., Jiang, Z. Y., & Chen, J. J. (2008). Five alkaloids from vine stems of *Diploclisia affinis*. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 33(21), 2503-2505.
- Wang, F., Hu, X., Chen, H., Ma, J., Wang, J., & Hou, A. (2009). Alkaloids from *Dactylicapnos scandens* Hutch. *Zhongguo Zhong yao za zhi=*

- Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica, 34(16), 2057-2059.
- Wang, G. X., Zhou, Z., Jiang, D. X., Han, J., Wang, J. F., Zhao, L. W., & Li, J. (2010). In vivo anthelmintic activity of five alkaloids from *Macleaya microcarpa* (Maxim) Fedde against *Dactylogyrus intermedius* in *Carassius auratus*. *Veterinary Parasitology*, 171(3-4), 305-313.
- Wang, J. Z., Chen, Q. H., & Wang, F. P. (2010). Cytotoxic bisbenzylisoquinoline alkaloids from the roots of *Cyclea racemosa*. *Journal of natural products*, 73(7), 1288-1293.
- Wang, J. Z., Liao, J., Xu, W. L., & Chen, X. B. (2015). Bisbenzylisoquinoline Alkaloids from the Roots of *Cyclea tonkinensis*. *Planta medica*, 81(07), 600-605.
- Wang, J. Z., Liu, X. Y., & Wang, F. P. (2010). Two new curine-type bisbenzylisoquinoline alkaloids from the roots of *Cyclea wattii* with cytotoxic activities. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 58(7), 986-988.
- Wang, L., Ye, X., Li, X., Chen, Z., Chen, X., Gao, Y., ... & Yi, J. (2010). Metabolism, transformation and distribution of *Coptis chinensis* total alkaloids in rat. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 35(15), 2017-2020.
- Wang, X. L., Liu, B. R., Chen, C. K., Qin, G. W., & Lee, S. S. (2013). Sinoscrewine, an alkaloid with novel skeleton from the roots of *Sinomenium acutum*. *Fitoterapia*, 84, 54-57.
- Wang, X. L., Liu, B. R., Chen, C. K., Wang, J. R., & Lee, S. S. (2011). Four new fluorenone alkaloids and one new dihydroazafuoranthene alkaloid from *Caulophyllum robustum* Maxim. *Fitoterapia*, 82(6), 793-797.
- Wang, X., Dong, H., Yang, B., Liu, D., Duan, W., & Huang, L. (2011). Preparative isolation of alkaloids from *Dactylicapnos scandens* using pH-zone-refining counter-current chromatography by changing the length of the separation column. *Journal of Chromatography B*, 879(31), 3767-3770.
- Wang, X., Wang, S., Ma, J., Ye, T., Lu, M., Fan, M., ... & Gao, Z. (2015). Pharmacokinetics in rats and tissue distribution in mouse of berberrubine by UPLC-MS/MS. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 115, 368-374.
- Wang, Y., Qu, X., Zhong, G., Li, L., Luo, W., Zhang, Y., & Yin, F. (2011). Dynamic accumulation of effective components and biomass of *Coptis chinensis* in Hongya county. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 36(16), 2162-2165.
- Wangchuk, P., Bremner, J. B., Rattanajak, R., & Kamchonwongpaisan, S. (2010). Antiplasmodial agents from the Bhutanese medicinal plant *Corydalis calliantha*. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 24(4), 481-485.
- Wangchuk, P., Keller, P. A., Pyne, S. G., Lie, W., Willis, A. C., Rattanajak, R., & Kamchonwongpaisan, S. (2013). A new protoberberine alkaloid from *Meconopsis simplicifolia* (D. Don) Walpers with potent antimalarial activity against a multidrug resistant *Plasmodium falciparum* strain. *Journal of ethnopharmacology*, 150(3), 953-959.
- Wangchuk, P., Keller, P. A., Pyne, S. G., Sastraruji, T., Taweechotipatr, M., Rattanajak, R., ... & Kamchonwongpaisan, S. (2012). Phytochemical and biological activity studies of the Bhutanese medicinal plant *Corydalis crispa*.
- Wangchuk, P., Keller, P. A., Pyne, S. G., Willis, A. C., & Kamchonwongpaisan, S. (2012). Antimalarial alkaloids from a Bhutanese traditional medicinal plant *Corydalis dubia*. *Journal of ethnopharmacology*, 143(1), 310-313.
- Watanabe, Y., & Matsumura, H. (1963). Studies on the alkaloids of Menispermaceae plants.. CCII. Alkaloids of *Stephania japonica* Miers. Structure of hasubanone. *Hasubanol. Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 83, 991-996.
- Weber, H. A., Zart, M. K., Hodges, A. E., White, K. D., Barnes, S. M., Moody, L. A., ... & Smith, C. S. (2003). Method validation for determination of alkaloid content in goldenseal root powder. *Journal of AOAC International*, 86(3), 476-483.
- Weiguang, Z., Wenzao, L., & Guoshi, T. (1987). Chemical study of alkaloids from *Corydalis bungeana*. *Planta medica*, 53(05), 418-420.
- Weinsberg, F., Bickmeyer, U., & Wiegand, H. (1994). Effects of tetrandrine on calcium channel currents of bovine chromaffin cells. *Neuropharmacology*, 33(7), 885-890.
- Welch, A. D., & Henderson, V. E. (1934). A comparative study of hydrastine, bicuculline and adlumine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 51(4), 482-491.
- Wen, C., Cai, J., Lin, C., Ma, J., & Wang, X. (2014). Gradient elution liquid chromatography mass spectrometry determination of acetylcorynoline in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study. *Xenobiotica*, 44(8), 743-748.

- Wink, M. (2010). Mode of action and toxicology of plant toxins and poisonous plants. *Julius-Kühn-Archiv*, 421, 93.
- Witkowska-Banaszczak, E. (2015). The genus *Trollius*—review of pharmacological and chemical research. *Phytotherapy research*, 29(4), 475-500.
- Wongsirisin, P., Yodkeeree, S., Pompimon, W., & Limtrakul, P. (2012). Induction of G1 arrest and apoptosis in human cancer cells by crebanine, an alkaloid from *Stephania venosa*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 60(10), 1283-1289.
- Wu, C., Yan, R., Zhang, R., Bai, F., Yang, Y., Wu, Z., & Wu, A. (2013). Comparative pharmacokinetics and bioavailability of four alkaloids in different formulations from *Corydalis decumbens*. *Journal of ethnopharmacology*, 149(1), 55-61.
- Wu, H., Waldbauer, K., Tang, L., Xie, L., McKinnon, R., Zehl, M., ... & Kopp, B. (2014). Influence of vinegar and wine processing on the alkaloid content and composition of the traditional Chinese medicine *Corydalis Rhizoma* (Yanhusuo). *Molecules*, 19(8), 11487-11504.
- Wu, J., Ma, J. J., Liu, B., Huang, L., Sang, X. Q., & Zhou, L. J. (2017). Herbicidal Spectrum, Absorption and Transportation, and Physiological Effect on *Bidens pilosa* of the Natural Alkaloid Berberine. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(30), 6100-6113.
- Wu, M., Wang, J., & Liu, L. T. (2010). Advance of studies on anti-atherosclerosis mechanism of berberine. *Chinese journal of integrative medicine*, 16(2), 188-192.
- Wu, W. N., Beal, J. L., & Doskotch, R. W. (1977). Alkaloids of *Thalictrum*. XXII. Isolation of alkaloids with hypotensive and antimicrobial activity from *Thalictrum revolutum*. *Lloydia*, 40(5), 508-514.
- Wu, W. N., Beal, J. L., Clark, G. W., & Mitscher, L. A. (1976). Antimicrobial agents from higher plants. Additional alkaloids and antimicrobial agents from *Thalictrum rugosum*. *Lloydia*, 39(1), 65-75.
- Wu, W. N., Beal, J. L., Leu, R. P., & Doskotch, R. W. (1977). Alkaloids of *thalictrum*. XX. Isolation, identification and structural elucidation of the alkaloids of the root of *Thalictrum longistylum*. *Lloydia*, 40(3), 281-289.
- Wu, W. N., Beal, J. L., Leu, R. P., & Doskotch, R. W. (1977). Alkaloids of *Thalictrum*. XXI. Isolation and characterization of alkaloids from the roots of *Thalictrum podocarpum*. *Lloydia*, 40(4), 384-394.
- Wu, W. N., Beal, J. L., Mitscher, L. A., Salman, K. N., & Patil, P. (1976). Alkaloids of *Thalictrum*. XV. Isolation and identification of the hypotensive alkaloids of the root of *Thalictrum lucidum*. *Lloydia*, 39(4), 204-212.
- Wynne, P. M., Vine, J. H., & Amiet, R. G. (2004). Protopine alkaloids in horse urine. *Journal of Chromatography B*, 811(1), 85-91.
- Xia, Y. G., Li, G. Y., Liang, J., Yang, B. Y., Lü, S. W., & Kuang, H. X. (2014). Genus *caulophyllum*: an overview of chemistry and bioactivity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Xiao, H. T., Peng, J., Liang, Y., Yang, J., Bai, X., Hao, X. Y., ... & Sun, Q. Y. (2011). Acetylcholinesterase inhibitors from *Corydalis yanhusuo*. *Natural product research*, 25(15), 1418-1422.
- Xu, C., Zhang, Y., & Tan, R. X. (2004). A new oxoaporphine alkaloid from *Sinofranchetia chinensis*. *Fitoterapia*, 75(2), 239-241.
- Xu, Z., Chen, X., Fu, S., Bao, J., Dang, Y., Huang, M., ... & Wang, Y. (2012). Dehydrocorydaline inhibits breast cancer cells proliferation by inducing apoptosis in MCF-7 cells. *The American journal of Chinese medicine*, 40(01), 177-185.
- Xuan, B., Wang, W., & Li, D. X. (1994). Inhibitory effect of tetrahydroberberine on platelet aggregation and thrombosis. *Zhongguo yao li xue bao= Acta pharmacologica Sinica*, 15(2), 133-135.
- Yamamoto, H., Suzuki, M., Suga, Y., Fukui, H., & Tabata, M. (1987). Participation of an active transport system in berberine-secreting cultured cells of *Thalictrum minus*. *Plant cell reports*, 6(5), 356-359.
- Yamasaki, H. (1976). Pharmacology of sinomenine, an anti-rheumatic alkaloid from *Sinomenium acutum*. *Acta Medica Okayama*, 30(1).
- Yamashita, H., Katoh, M., Kokubun, A., Uchimura, A., Mikami, S., Takeuchi, A., ... & Lee, K. H. (2018). Four new C19-diterpenoid alkaloids from *Delphinium elatum*. *Phytochemistry letters*, 24, 6-9.
- Yan, M.H., Cheng, P., Jiang, Z.Y., Ma, Y.B., Zhang, X.M., Zhang, F.X., Yang, L.M., Zheng, Y.T., Chen, J.J. (2008). Periglaucines A-D, anti-HBV and -HIV-1 alkaloids from *Pericampylus glaucus*. *J Nat Prod*, 71(5), 760-3
- Yan, Q., Li, R. X., Xin, A. Y., Liu, J. X., Li, W. G., & Di, D. L. (2017). Research on anticancer activity of isocorydine and its derivatives. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 42(16), 3152-3158.

- Yang, C., Xiao, Y., Wang, Z., Wang, S., Chen, L., Wu, L., & Liu, G. (2014). UHPLC-ESI-MS/MS determination and pharmacokinetic study of two alkaloid components in rat plasma after oral administration of the extract of *Corydalis bungeana* Turcz. *Journal of Chromatography B*, 960, 59-66.
- Yang, D. L., Mei, W. L., Zeng, Y. B., Guo, Z. K., Wei, D. J., Liu, S. B., ... & Dai, H. F. (2013). A new antibacterial denitroaristolochic acid from the tubers of *Stephania succifera*. *Journal of Asian natural products research*, 15(3), 315-318.
- Yang, F., Zhang, T., Zhang, R., & Ito, Y. (1998). Application of analytical and preparative high-speed counter-current chromatography for separation of alkaloids from *Coptis chinensis* Franch. *Journal of chromatography A*, 829(1-2), 137-141.
- Yang, H., Wang, Y., Yu, W., Shi, L., Wang, H., Su, R., ... & Liu, S. (2018). Screening and investigation of triplex DNA binders from *Stephania tetrandra* S. Moore by a combination of peak area-fading UHPLC with orbitrap MS and optical spectroscopies. *Journal of separation science*.
- Yang, X. H., Jia, Z. P., Li, M. X., Zhang, R. X., & Li, C. (2008). Study on chemical constituents of *Delphinium grandiflorum*. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials*, 31(4), 524-527.
- Yang, Z. Y., Jiang, B. H., Teng, F. K., Han, N., Liu, Z. H., Zhou, J. J., ... & Yin, J. (2014). Ambiguanine A-G, hexahydrobenzophenanthridine alkaloids from *Corydalis ambigua* var. *amurensis*. *Phytochemistry*, 105, 158-163.
- Yang, Z., Liu, Z., Jiang, B., Teng, F., Wang, Y., Han, N., ... & Yin, J. (2014). Ambidalmines A-E and ambidimerine F: Bioactive dihydrobenzophenanthridine alkaloids from *Corydalis ambigua* var. *amurensis*. *European journal of medicinal chemistry*, 84, 417-424.
- Yasukawa, K., Akasu, M., Takeuchi, M., & Takido, M. (1993). Bisbenzylisoquinoline alkaloids inhibit tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *Oncology*, 50(2), 137-140.
- Yasukawa, K., Takido, M., Takeuchi, M., Akasu, M., & Nakagawa, S. (1991). Cepharanthine inhibits two-stage tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate and mezerein on skin tumor formation in mice initiated with 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 117(5), 421-424.
- Yi, L., Luo, J. F., Xie, B. B., Liu, J. X., Wang, J. Y., Liu, L., ... & Dong, Y. (2015). $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor is a novel mediator of sinomenine anti-inflammation effect in macrophages stimulated by lipopolysaccharide. *Shock*, 44(2), 188-195.
- Yi, L., Lyn, Y. J., Peng, C., Zhu, R. L., Bai, S. S., Liu, L., ... & Dong, Y. (2018). Sinomenine inhibits fibroblast-like synoviocyte proliferation by regulating $\alpha 7$ nAChR expression via ERK/Egr-1 pathway. *International immunopharmacology*, 56, 65-70.
- Yin, X., Zhao, F., Feng, X., Li, J., Yang, X., Tu, P., & Chai, X. (2018). Four new spirobenzylisoquinoline N-oxide alkaloids from the whole plant of *Corydalis hendersonii*. *Fitoterapia*, 128, 31-35.
- Yousaf, T., Rafique, S., Wahid, F., Rehman, S., Nazir, A., Rafique, J., ... & Shah, S. M. (2018). Phytochemical profiling and antiviral activity of *Ajuga bracteosa*, *Ajuga parviflora*, *Berberis lycium* and *Citrus lemon* against Hepatitis C Virus. *Microbial pathogenesis*, 118, 154-158.
- Yu, B. W., Chen, J. Y., Wang, Y. P., Cheng, K. F., Li, X. Y., & Qin, G. W. (2002). Alkaloids from *Menispermum dauricum*. *Phytochemistry*, 61(4), 439-442.
- Yu, B. W., Meng, L. H., Chen, J. Y., Zhou, T. X., Cheng, K. F., Ding, J., & Qin, G. W. (2001). Cytotoxic Oxoisoaporphine Alkaloids from *Menispermum dauricum*. *Journal of natural products*, 64(7), 968-970.
- Yu, C. P., Huang, C. Y., Lin, S. P., & Hou, Y. C. (2018). Activation of P-glycoprotein and CYP 3A by *Coptidis Rhizoma* in vivo: Using cyclosporine as a probe substrate in rats. *Journal of food and drug analysis*, 26(2), S125-S132.
- Yu, L. L., Li, R. T., Ai, Y. B., Liu, W., Deng, Z. S., & Zou, Z. M. (2014). Protoberberine Isoquinoline Alkaloids from *Arcangelisia gusanlung*. *Molecules*, 19(9), 13332-13341.
- Yu, Q., Tong, S., Yan, J., Hong, C., Zhai, W., & Li, Y. (2011). Preparative separation of quaternary ammonium alkaloids from *Corydalis yanhusuo* WT Wang by pH-zone-refining counter-current chromatography. *Journal of separation science*, 34(3), 278-285.
- Yu, X., Gao, X., Zhu, Z., Cao, Y., Zhang, Q., Tu, P., & Chai, X. (2014). Alkaloids from the tribe *Bocconieae* (Papaveraceae): A chemical and biological review. *Molecules*, 19(9), 13042-13060.
- Yuan, T., Nahar, P., Sharma, M., Liu, K., Slitt, A., Aisa, H. A., & Seeram, N. P. (2014). Indazole-type alkaloids from *Nigella sativa* seeds exhibit antihyperglycemic effects via AMPK activation in vitro. *Journal of natural products*, 77(10), 2316-2320.

- Yuan, Y. F., Liu, Z. L., & Li, X. L. (1996). Use of silica gel with reversed-phase eluents for the separation and determination of alkaloids in *Corydalis Yanhusuo* WT Wang and its preparations. *Biomedical chromatography: BMC*, 10(1), 11-14.
- Yue, K., Ma, B., Chen, L., Tian, X., Ru, Q., Gan, Y., ... & Li, C. (2014). L-Stepholidine, a naturally occurring dopamine D1 receptor agonist and D2 receptor antagonist, attenuates heroin self-administration and cue-induced reinstatement in rats. *Neuroreport*, 25(1), 7-11.
- Yusoff, M., Hamid, H., & Houghton, P. (2014). Anticholinesterase inhibitory activity of quaternary alkaloids from *Tinospora crispa*. *Molecules*, 19(1), 1201-1211.
- Zarei, A., Changizi-Ashtiyani, S., Taheri, S., & Ramezani, M. (2015). A quick overview on some aspects of endocrinological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* L. *Avicenna journal of phytomedicine*, 5(6), 485.
- Zeng, X., Dong, Y., Sheng, G., Dong, X., Sun, X., & Fu, J. (2006). Isolation and structure determination of anti-influenza component from *Mahonia bealei*. *Journal of ethnopharmacology*, 108(3), 317-319.
- Zhan, Z., Feng, Z., Yang, Y., Li, L., Jiang, J., & Zhang, P. (2013). Ternatusine A, a new pyrrole derivative with an epoxyoxepino ring from *Ranunculus ternatus*. *Organic letters*, 15(8), 1970-1973.
- Zhang, B., Cao, A., Zhou, J., Hu, Z., & Wu, D. (2012). Effect of jatrorrhizine on delayed gastrointestinal transit in rat postoperative ileus. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(3), 413-419.
- Zhang, G. L., Pan, W. E., Peng, S. L., Chen, L., & Chen, W. X. (1990). The alkaloids of *Dactylicapnos torulosa* (Hook f. et Thomas) Hutchins. *Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica*, 25(8), 604-607.
- Zhang, G. L., Rücker, G., Breitmeier, E., Mayer, R., & Steinbeck, C. (1998). Alkaloids from *Thalictrum przewalskii*. *Planta medica*, 64(02), 165-171.
- Zhang, J., Zhang, Q. Y., Tu, P. F., Xu, F. C., & Liang, H. (2018). Mucroniferanines A-G, Isoquinoline Alkaloids from *Corydalis mucronifera*. *Journal of natural products*, 81(2), 364-370.
- Zhang, N., Lian, Z., Peng, X., Li, Z., & Zhu, H. (2017). Applications of Higenamine in pharmacology and medicine. *Journal of ethnopharmacology*, 196, 242-252.
- Zhang, Q., Luan, G., Ma, T., Hu, N., Suo, Y., Wang, X., ... & Ding, C. (2015). Application of chromatography technology in the separation of active alkaloids from *Hypecoum leptocarpum* and their inhibitory effect on fatty acid synthase. *Journal of separation science*, 38(23), 4063-4070.
- Zhang, Q., Piao, X. L., Piao, X. S., Lu, T., Wang, D., & Kim, S. W. (2011). Preventive effect of *Coptis chinensis* and berberine on intestinal injury in rats challenged with lipopolysaccharides. *Food and Chemical Toxicology*, 49(1), 61-69.
- Zhang, T., Yang, S., & Du, J. (2014). Protective effects of berberine on isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats through regulating HMGB1-TLR4 axis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Zhang, X., Oh, M., Kim, S., Kim, J., Kim, H., Kim, S., ... & Whang, W. (2013). Epimedipine, a novel alkaloid from *Epimedium koreanum* inhibits acetylcholinesterase. *Natural product research*, 27(12), 1067-1074.
- Zhang, X., Ye, W., Zhao, S., & Che, C. T. (2004). Isoquinoline and isoindole alkaloids from *Menispermum dauricum*. *Phytochemistry*, 65(7), 929-932.
- Zhang, Y. H., Fang, L. H., & Ku, B. S. (2003). Fangchinoline inhibits rat aortic vascular smooth muscle cell proliferation and cell cycle progression through inhibition of ERK1/2 activation and c-fos expression. *Biochemical pharmacology*, 66(9), 1853-1860.
- Zhang, Z., Liu, T., Yu, M., Li, K., & Li, W. (2018). The plant alkaloid tetrandrine inhibits metastasis via autophagy-dependent Wnt/ β -catenin and metastatic tumor antigen 1 signaling in human liver cancer cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 37(1), 7.
- Zhao, J., Lian, Y., Lu, C., Jing, L., Yuan, H., & Peng, S. (2012). Inhibitory effects of a bisbenzylisoquinoline alkaloid dauricine on HERG potassium channels. *Journal of ethnopharmacology*, 141(2), 685-691.
- Zhao, Q., Gou, X. J., Liu, W., He, G., Liang, L., & Chen, F. Z. (2015). Majusine D: A New C19-diterpenoid Alkaloid from *Delphinium majus*. *Natural product communications*, 10(12), 2069-2070.
- Zhao, X. X., Peng, C., Zhang, H., & Qin, L. P. (2012). *Sinomenium acutum*: a review of chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *Pharmaceutical biology*, 50(8), 1053-1061.
- Zhong, M., Ma, Y. X., Liu, J. X., & Di, D. L. (2014). A new quaternary protoberberine alkaloid isolated from *Dicranostigma leptopodum* (Maxim) Fedde. *Natural product research*, 28(8), 507-510.

- Zhou, C. X., Yu, Y. E., Sheng, R., Mo, J. X., Huang, M., Ouyang, L., & Gan, L. S. (2017). Cimicifoetones A and B, Dimeric Prenylindole Alkaloids as Black Pigments of *Cimicifuga foetida*. *Chemistry-An Asian Journal*, 12(12), 1277-1281.
- Zhou, H., Shi, R., Ma, B., Ma, Y., Wang, C., Wu, D., ... & Cheng, N. (2013). CYP450 1A2 and multiple UGT1A isoforms are responsible for jatrorrhizine metabolism in human liver microsomes. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 34(3), 176-185.
- Zhou, J. Y., Tong, X. J., Lian, W. Y., & Fang, Q. C. (1991). Chemical study on the alkaloids of *Corydalis hsuchowensis*. *Planta medica*, 57(02), 156-158.
- Zhou, Q., Deng, A. J., & Qin, H. L. (2012). Two new quaternary protoberberine alkaloids from *Corydalis yanhusuo*. *Journal of Asian natural products research*, 14(5), 476-481.
- Zhou, X. L., Chen, D. L., Chen, Q. H., & Wang, F. P. (2005). C20-Diterpenoid Alkaloids from *Delphinium trifoliolatum*. *Journal of natural products*, 68(7), 1076-1079.
- Zhou, X. L., Chen, Q. H., & Wang, F. P. (2004). New C19-diterpenoid alkaloids from *Delphinium trifoliolatum*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 52(4), 381-383.
- Zhou, X. L., Chen, Q. H., & Wang, F. P. (2004). Three New C19-Diterpenoid Alkaloids from *Delphinium giraldii*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 52(4), 456-458.
- Zhou, Y., Cao, S., Wang, Y., Xu, P., Yan, J., Bin, W., ... & Kang, N. (2014). Berberine metabolites could induce low density lipoprotein receptor up-regulation to exert lipid-lowering effects in human hepatoma cells. *Fitoterapia*, 92, 230-237.
- Zhou, Y., Tao, H., Li, Y., Deng, M., He, B., Xia, S., ... & Liu, S. (2016). Berberine promotes proliferation of sodium nitroprusside-stimulated rat chondrocytes and osteoarthritic rat cartilage via Wnt/ β -catenin pathway. *European journal of pharmacology*, 789, 109-118.
- Zhu, L., Huang, B., Ban, X., He, J., Chen, Y., Han, L., & Wang, Y. (2012). *Coptis chinensis* inflorescence extract protection against ultraviolet-B-induced phototoxicity, and HPLC-MS analysis of its chemical composition. *Food and chemical toxicology*, 50(7), 2584-2588.
- Zou, H. L., Li, H. Y., Liu, B. L., & Zhou, G. X. (2015). A new cytotoxic benzophenanthridine isoquinoline alkaloid from the fruits of *Macleaya cordata*. *Journal of Asian natural products research*, 17(8), 856-860.
- Zuo, A. X., Li, L., Ma, Y. S., & Rao, G. X. (2013). Alkaloids from roots of *Stephania dentifolia*. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 38(4), 574-577.
- Zuo, G. Y., Meng, F. Y., Hao, X. Y., Zhang, Y. L., Wang, G. C., & Xu, G. L. (2009). Antibacterial alkaloids from *Chelidonium majus* Linn (Papaveraceae) against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 11(4), 90-94.
- Zuo, Z., Zheng, Y., Liang, Z., Liu, Y., Tang, Q., Liu, X., ... & Zeng, J. (2017). Tissue-specific metabolite profiling of benzyloisoquinoline alkaloids in the root of *Macleaya cordata* by combining laser microdissection with ultra-high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 31(5), 397-410.

ANNEXE 5 – RESULTATS DE LA RECHERCHE ET LISTE DES ALCALOÏDES

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
acetylnornuciferine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CC(=O)N1CCC2=CC(=C(C3=C2C1C4=CC=CC=C43)OC)OC</chem>	DSYUERSKJXONOW-MRXNPFEDSA-N
anonaine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>C1CNC2CC3=CC=CC=C3C4=C2C1=CC5=C4OCO5</chem>	VZTUKBKUWSHDFM-CYBMUJFWSA-N
apomorphine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC=CC3=C2C1CC4=C3C(=C(C=C4)O)O</chem>	VMWNQDUVQKEIOC-CYBMUJFWSA-N
aporphine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC=CC3=C2C1CC4=CC=CC=C43</chem>	BZKUYNBAFQJRD M-UHFFFAOYSA-N
asimilobine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C=C2CCNC3C2=C1C4=CC=CC=C43)O</chem>	NBDNEUOVIIYCGZ-CYBMUJFWSA-N
bracteoline	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C(C(=C(C=C43)O)O)C)O)OC</chem>	PLEOQAHCVRVCDL-ZDUSSCGKSA-N
bulbocapnine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=C4C(=C(C=C5)OC)O)OCO3</chem>	LODGIKWNLDQZBM-LBPRGKRZSA-N
cassameridine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>C1OC2=C(O1)C=C3C(=C2)C4=C5C(=CC6=C4OCO6)C=CN=C5C3=O</chem>	ANNPRBPTCAXMQI-UHFFFAOYSA-N
cassythicine=met hylactinodaphnine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=C(C(=C(C=C54)OC)O)OCO3</chem>	MPWZJVCAMFAIGV-ZDUSSCGKSA-N
cepharadione	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1C2=CC3=CC=CC=C3C4=C2C(=CC5=C4OCO5)C(=O)C1=O</chem>	RZIGKFTVXWUUCX-UHFFFAOYSA-N
corunnine	ABI Aporphines	Aporphines	Non-renseigné	Non-renseigné
corydine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C3C(=C(C=C4)OC)OC)O)OC</chem>	IDQUPXZIJURZAGF-ZDUSSCGKSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
corytuberine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C3C(=C(C=C4)OC)O)OC</chem>	WHFUDAOCYRYAKQ-LBPRGKRZSA-N
crebanine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=C4C=CC(=C5OC)OC)OCO3</chem>	UVDQDNQWGO FIAO-CQSZACIVSA-N
dehydrocrebanine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C5C=CC(=C(C5=CC1=C24)OC)OC)OCO3</chem>	HCKFFNXOLCSPA I-UHFFFAOYSA-N
dehydrodicentrine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C5C=C(C(=C(C5=CC1=C24)OC)OC)OCO3</chem>	HIZKFQOZVOUK DP-UHFFFAOYSA-N
dehydroglaucine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C4C=C(C(=C(C4=CC1=C23)OC)OC)OC)OC</chem>	RZUHGAKUNBFQ JS-UHFFFAOYSA-N
dehydronantenine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C4C=C5C(=C(C4=CC1=C23)OC(O5)OC)OC</chem>	WJGFWJOXVNVISL-UHFFFAOYSA-N
dehydroroemerine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1=CC5=CC=CC=C54)OCO3</chem>	YUWBTKIVDAW QHK-UHFFFAOYSA-N
dehydrostephanine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C5C=CC=C(C5=CC1=C24)OC)OCO3</chem>	WQXYOCWRQTX KCI-UHFFFAOYSA-N
dicentrine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=C(C(=C(C=C54)OC)OC)OCO3</chem>	YJWBWQWUHVXPNC-AWEZLNQCLSA-N
dicentrinone	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)C3=C4C(=CC5=C3OC(O5)C=CN=C4C2=O)OC</chem>	NEQVOBXBOFZEMR-UHFFFAOYSA-N
dioxodehydrocrebanine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1C2=C3C(=CC4=C(C3=C5C=CC(=C(C5=C2)OC)OC)OCO4)C(=O)C1=O</chem>	TVMABCBARSLKAA-UHFFFAOYSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
domesticine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C5=C(C=C43)OC5)O)OC</chem>	ZMNSHBTYBQNB PV- ZDUSSCGKSA-N
formylanonaine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>C1CN(C2CC3=CC=CC=C3C4=C2C1=CC5=C4OCO5)C=O</chem>	UNKDZOMBELOP QZ-CQSZACIVSA- N
formylnormantéine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C3C(CC4=CC5=C(C=C42)OCO5)N(CCC3=C1)C=O)OC</chem>	VYUJQWBAAMY CTH- AWEZLNQCLSA-N
formylnormuciféine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C3C(CC4=CC=CC=C42)N(CCC3=C1)C=O)OC</chem>	GMORLRAMBXQ BJI- OAHLLKOKOSA-N
fuzitine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>C[N+](C1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C3C(=C(C=C4)O)O)OC)OC)C.[OH-]</chem>	GLJZVHYLTGSHC B- ZOWNYOTGSA-N
glaucine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C(C=C(C=C43)OC)OC)OC)OC</chem>	RUZIUYOSRDWY QF- HNNXBMFYSA-N
isoboldine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C(C=C(C=C43)OC)O)O)OC</chem>	LINHZVMHXABQ LB-ZDUSSCGKSA- N
isocorydine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C3C(=C(C=C4)OC)O)OC)OC</chem>	QELDJEKNFOQJO Y-ZDUSSCGKSA- N
isocorydine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C3C(=C(C=C4)OC)O)OC)OC</chem>	QELDJEKNFOQJO Y-ZDUSSCGKSA- N
isodomesticine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C5=C(C=C43)OC5)OC)O</chem>	OGJUMNZGTZWI BO- UHFFFAOYSA-N
isolaureline	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=C4C=CC(=C5)OC)OCO3</chem>	GXFOBPWUVXX UIF- HNNXBMFYSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
isothebaine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C3C(=CC=C4)OC)O)OC</chem>	RQCOQZNIQLKGTN-ZDUSSCGKSA-N
lanuginosine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=CC2=C(C=C1)C3=C4C(=CC5=C3OCO5)C=CN=C4C2=O</chem>	WLXLLQQGGGHOMA-UHFFFAOYSA-N
lastourvilline	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C(C=C(C=C43)OC)OC)O)O</chem>	SBGGUHPMRYOCBS-ZDUSSCGKSA-N
laurifoline	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>C[N+]1(CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=CC(=C(C=C43)OC)O)O)OC)C</chem>	ZDVDLRYVOZWMMP-AWEZLNQCLSA-O
laurotetanine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C3C(CC4=CC(=C(C=C42)OC)O)NCCC3=C1)OC</chem>	GVVXPMORGFYVOO-UHFFFAOYSA-N
liriodendronine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C3=C4C(=CC(=O)C3=O)C=CNC4=C2O</chem>	QLIKXXBOGDPNGC-UHFFFAOYSA-N
liriodenine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>C1OC2=C(O1)C3=C4C(=C2)C=CN=C4C(=O)C5=CC=CC=C53</chem>	MUMCCPUVOAUBAN-UHFFFAOYSA-N
lysicamine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C3C(=C1)C=CN=C3C(=O)C4=CC=CC=C42)OC</chem>	DPBMWJXWUINLQT-UHFFFAOYSA-N
magnoflorine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>C[N+]1(CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C3C(=C(C=C4)OC)O)O)OC)C</chem>	YLRXAIKMLINXQY-ZDUSSCGKSA-O
methylateroline	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C3C(=C1)C=CN=C3C(=O)C4=CC(=C(C=C42)OC)OC)OC</chem>	ZYKCETVKVRJFGD-UHFFFAOYSA-N
methyllaurotetanine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C(C=C(C=C43)OC)O)OC)OC</chem>	ZFLRVRLYWHNAEC-AWEZLNQCLSA-N
methyllindcarpine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C</chem>	MBKKEBKZKSAPX-LBPRGKRZSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
			<chem>3C(=C(C=C4)OC)O)OC)O</chem>	
methylmoschato line	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C(=C2C3=CC=CC=C3C(=O)C4=NC=CC1=C24)OC)OC</chem>	WXGQWNXTPSG PIX- UHFFFAOYSA-N
methylsinactine	ABI Aporphines	Aporphines	Non-renseigné	Non-renseigné
nandazurine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>C[N+]1=C2C3=C(C4=CC5=C(C=C4C2=O)OCO5)C(=C(C=C3C=C1)OC)O</chem>	QOWCORXRCGD PJH- UHFFFAOYSA-O
nantenine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C5=C(C=C43)OC)O5)OC)OC</chem>	WSVWKHTVFGT TKJ- AWEZLNQCLSA-N
norcepharadione	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C3C(=C1)C(=O)C(=O)NC3=CC4=CC=CC=C42)OC</chem>	BAGGDUOPTSQT HD- UHFFFAOYSA-N
nordicentrine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)CC3C4=C2C5=C(C=C4CCN3)OCO5)OC</chem>	YNWJEUJZYKLCJ G-ZDUSSCGKSA- N
norglaucine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C3C(CC4=CC(=C(C=C42)OC)OC)NCCC3=C1)OC</chem>	MZSUVQFIWWX TFR- AWEZLNQCLSA-N
norisocorydine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C(C3C4=C2C(=C(C=C4CCN3)OC)OC)C=C1)O</chem>	OHDQLTAYHMLR BA-LBPRGKRZSA- N
nornantenine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C3C(CC4=CC5=C(C=C42)OCO5)NCCC3=C1)OC</chem>	JWXKBCGJLCEZTJ -UHFFFAOYSA-N
nuciferine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C5=CC=C43)OC)O</chem>	ORJVQPIHKOARK V-OAHLLOKOSA- N
ocoteine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=C(C3=C(C4=C2C1CC5=CC(=C(C=C54)OC)OC)OCO3)OC</chem>	XEZKWYLHAOYO CL- AWEZLNQCLSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
oliveroline	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1C(C5=C C=CC=C54)O)OC O3.Cl</chem>	SMCWYRTZZQNL FM-UHFFFAOYSA-N
oxoanolobine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>C1OC2=C(O1)C3=C4C=CC(=O)C=C4C(=O)C5=C3C(=C2)C=CN5</chem>	DJIOKNNJSKZHDJ -UHFFFAOYSA-N
oxocrebanine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C(C=C1)C3=C4C(=CC5=C3OCO5)C=CN=C4C2=O)OC</chem>	MRMACEXMVLH BJQ-UHFFFAOYSA-N
oxoglaucine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C3C(=C1)C=CN=C3C(=O)C4=CC(=C(C=C42)OC)OC)OC</chem>	ZYKCETVKVRJFG D-UHFFFAOYSA-N
oxonantenine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C3C(=C1)C=CN=C3C(=O)C4=CC5=C(C=C42)OCO5)OC</chem>	NFDVJYPMLVMX RR-UHFFFAOYSA-N
oxostephanine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=CC=CC2=C1C(=O)C3=NC=C4=CC5=C(C2=C43)OCO5</chem>	HPWGRUBQQW PQKG-UHFFFAOYSA-N
phanostenine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=C C(=C(C=C54)O)O C)OCO3</chem>	JCAGCHGPDTYN CD-CYBMUJFWSA-N
pontevedrine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1C2=C3C(=CC(=C(C3=C4C=C(C(=CC4=C2)OC)OC)OC)OC)C(=O)C1=O</chem>	LXPLOLZBVGEC D J-UHFFFAOYSA-N
predicentrine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C C(=C(C=C43)OC)OC)OC)O</chem>	OUTYMWDDJOR ZOH-AWEZLNQCLSA-N
preocoteine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=C(C(=C(C3=C2C1CC4=CC(=C(C=C43)OC)OC)O)OC)OC</chem>	XTOKXEQMTBIO GT-AWEZLNQCLSA-N
roemerine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=C C=CC=C54)OCO3</chem>	JCTYWRARKVGO BK-CQSZACIVSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
roemeroline	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=C4C=CC(=C5)O)OC</chem>	GSJMHLODFXW NEV- CQSZACIVSA-N
roemrefidine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>C[N+]1(CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=CC=CC=C54)OC</chem>	NXTWYDPQNKV DLP- OAHLLKOKOSA-N
sinomendine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CC1(C2=C(C=CC(=C2OC)OC)C3=C4C1=NC=CC4=CC(=C3)OC)O</chem>	LQGMCNYUEUT NAW- UHFFFAOYSA-N
stephanine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=C4C=CC=C5OC)OC</chem>	UEAPAHNNFSZH MW- CQSZACIVSA-N
stesakine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=C4C=CC(=C5OC)O)OCO3</chem>	SEMYGVLEPLMR RC- CYBMUJFWSA-N
telazoline	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C2=C3C(=C1)C=CN=C3C(=O)C4=CC=CC=C42)N</chem>	NVXRRLMYVLND KS-UHFFFAOYSA- N
telikovine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C(=O)C2=C(C(=O)NC3=CC4=CC=CC=C4C1=C32)N)OC</chem>	GZXWTBBLHZFB HY- UHFFFAOYSA-N
thaliadine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=C(C(=C(C3=C2C1CC4=CC(=C(C=C43)OC)OC5=CC(=C(C=C5C=O)OC)OC)OC)OC)OC</chem>	CTIIMTXWHVNAI I-FQEVSTJZSA-N
thalicmidine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)C3=C4C(=C(C5=C3C(=NC=C5)C2=O)OC)OCO4)OC</chem>	GOQUMRHFJDD YAU- UHFFFAOYSA-N
thalifaberine	ABI Aporphines	Aporphines	<chem>CN1CCC2=C(C(=C(C3=C2C1CC4=C(C(=C(C=C43)OC)OC)OC5=CC=C(C=C5)CC6C7=CC(=C(C=C7CCN6C)</chem>	RRKYSGHTIGWTJ Q-CONSDPRKSA- N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
			OC)OC)OC)OC)O C	
thalifaricine	ABI Aporphines	Aporphines	CN1CCC2=C(C(=C(C3=C2C1CC4=C(C(=C(C=C43)O)C)O)OC5=CC=C(C=C5)CC6C7=CC(=C(C=C7CCN6C)O)C)O)OC)OC	NSUCANVLELVCP O- VMPREFPWSA-N
thalifasine	ABI Aporphines	Aporphines	CN1CCC2=C(C(=C(C3=C2C1CC4=C(C(=C(C=C43)O)C)OC)OC5=CC=C(C=C5)CC6C7=CC(=C(C=C7CCN6C)O)OC)OC)OC	JKZGCTOQBIITDP -VMPREFPWSA- N
thaliporphine	ABI Aporphines	Aporphines	CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C(C(=C(C=C43)OC)OC)O)OC	SAERKXUSZPTMC Q-AWEZLNQCLSA- N
thaliporphine	ABI Aporphines	Aporphines	CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=C(C(=C(C=C43)OC)OC)O)OC	SAERKXUSZPTMC Q-AWEZLNQCLSA- N
xylopine	ABI Aporphines	Aporphines	COC1=CC2=C(C=C1)C3=C4C(C2)NCCC4=CC5=C3OC O5	RFWCCZDSXIZJM F-CQSZACIVSA-N
cataline	ABI Aporphines		Non-renseigné	Non-renseigné
epiglaufidine	ABI Aporphines		Non-renseigné	Non-renseigné
glaucinemethine	ABI Aporphines		Non-renseigné	Non-renseigné
liriotulipiferine	ABI Aporphines		Non-renseigné	Non-renseigné
methylisothebaine	ABI Aporphines		Non-renseigné	Non-renseigné
rhopalotine	ABI Aporphines		Non-renseigné	Non-renseigné
codeine	ABI morphinanes	Morphinans	CN1CCC23C4C1CC5=C2C(=C(C=C5)OC)OC3C(C=C4)O	OROGSEYTTFOC AN- DNJOTXNNSA-N
morphine	ABI morphinanes	Morphinans	CN1CCC23C4C1CC5=C2C(=C(C=C5)O)OC3C(C=C4)O	BQJCRHHNABKA KU-KBQPJGBKSA- N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
thebaine	ABI morphinanes	Morphinans	<chem>CN1CCC23C4C(=CC=C2C1CC5=C3C(=C(C=C5)OC)O4)OC</chem>	FQXXSQDCDRQNQE-VMDGZTHMSA-N
pallidine	ABI morphinanes	Phenanthrenes and derivatives	<chem>CN1CCC23C=C(C(=O)C=C2C1CC4=CC(=C(C=C34)OC)O)OC</chem>	FBCNBECEGOCMPI-LIRRRHJNSA-N
berberine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C2=C[N+]3=C(C=C2C=C1)C4=CC5=C(C=C4CC3)OCO5)OC.O</chem> <chem>S(=O)(=O)[O-]</chem>	JISRTQBQFQMSLG-UHFFFAOYSA-M
canadine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C2=C(C3C4=CC5=C(C=C4CCN3C2)OCO5)C=C1)OC</chem>	VZTUIEROBZXUFA-UHFFFAOYSA-N
cheilanthifoline	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C=C2C3CC4=C(CN3CCC2=C1)C5=C(C=C4)OCO5)O</chem>	FVXCQULKSPVRPK-UHFFFAOYSA-N
columbamine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C2=C[N+]3=C(C=C2C=C1)C4=CC(=C(C=C4CC3)OC)O)OC</chem>	YYFOFDHQVIODOO-UHFFFAOYSA-O
coptisine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>C1C[N+]2=C(C=C3C=CC4=C(C3=C2)OCO4)C5=CC6=C(C=C51)OCO6.[Cl-]</chem>	LUXPUVKJHVUJAV-UHFFFAOYSA-M
dehydrocheilanthifoline	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C=C2CC[N+]3=C(C2=C1)C=C4C=CC5=C(C4=C3)OCO5)O</chem>	PGIOBGCIEGZJH-UHFFFAOYSA-O
dehydrocorydalmine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)CC[N+]3=C2C=C4C=CC(=C(C4=C3)OC)O)OC</chem>	VQSYXVWEZATIH-L-UHFFFAOYSA-O
dehydrodiscretamine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=CC2=C3C=C4C=CC(=C(C4=C[NH+]3CCC2=CC1=O)OC)O</chem>	XXLNLCVMHJBPLJ-UHFFFAOYSA-O
epiberberine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)CC[N+]3=C2C=C4C=CC5=C(C4=C3)OCO5)OC</chem>	FPJQGFLUORYYPE-UHFFFAOYSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
groenlandicine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C=C2CC[N+]3=C(C2=C1)C=C4C=CC5=C(C4=C3)OCO5)O</chem>	PGIOBGCIEGZHJH-UHFFFAOYSA-O
isocorypalmine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C2=C(C3C4=CC(=C(C=C4CCN3C2)OC)OC)C=C1)OC</chem>	KDFKJOFJHSVROC-INIZCTEOSA-N
jatrorrhizine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C2=C[N+]3=C(C=C2C=C1)C4=CC(=C(C=C4CC3)O)OC)OC</chem>	MXTLAHSTUOXGQF-UHFFFAOYSA-O
nandinine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C2=C(C3C4=CC5=C(C=C4CCN3C2)OCO5)C=C1)O</chem>	PQECCKIOFCWGRJ-HNNXBMFYSA-N
palmatine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C2=C[N+]3=C(C=C2C=C1)C4=CC(=C(C=C4CC3)OC)OC)OC</chem>	QUCQEUCGKKTEBI-UHFFFAOYSA-N
protoberberine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>C1C[N+]2=CC3=C(C=CC=C3C=C2C4=CC=CC=C41</chem>	UICBHOXXGLYZJH-UHFFFAOYSA-N
sinactine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C=C2C3CC4=C(CN3CCC2=C1)C5=C(C=C4)OCO5)OC</chem>	UWEHVAXMSWXKRW-UHFFFAOYSA-N
stylopine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>C1CN2CC3=C(CC2C4=CC5=C(C=C41)OCO5)C=CC6=C3OCO6</chem>	UXYJCYXWJGAKQY-UHFFFAOYSA-N
tetrahydropalmatine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C2=C(C3C4=CC(=C(C=C4CCN3C2)OC)OC)C=C1)OC</chem>	AEQDJSRLRWYMAQI-KRWDZBQOSA-N
thalifendine	ABI protoberbérines	Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>COC1=C(C=CC2=CC3=[N+](CCC4=CC5=C(C=C43)OCO5)C=C21)O</chem>	OEGWOBMNQDATKP-UHFFFAOYSA-O
acetylaconitine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(C(CC(C34C2C(C(C31)C5(C6C4CC(C6OC(=O)C7=CC=CC=C7)(C(C5O)OC)O)OC(=O)C)OC)OC)OC(=O)C)COC</chem>	RIPYIJVYDYCPKW-UOGIXDCTSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
acetylbrowniine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(CC(C6CC4C5C6OC(=O)C)OC)O)O)OC)OC)COC</chem>	BQMFTYVYHRJV MQ- VEUWJFUSA-N
acetylneoline	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)C5(CC(C6CC4C5C6O)OC)O)OC)OC(=O)C)COC</chem>	ANYLDURUCVW MHZ- DKHSYLGWSA-N
aconitine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(C(CC(C34C2C(C(C31)C5(C6C4CC(C6OC(=O)C7=CC=CC=C7)(C(C5O)OC)O)OC(=O)C)OC)OC)O)COC</chem>	XFSBVAOIAHNAP C-WSORPINJSA-N
ajacine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(CC(C6CC4C5C6OC)OC)O)O)OC)OC)COC(=O)C7=CC=CC=C7NC(=O)C</chem>	NUXFDCYXMLVO FU- AYBRVATOSA-N
anisoylneoline	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)C5(CC(C6CC4C5C6O)C(=O)C7=CC=C(C=C7)OC)OC)O)OC)O)COC</chem>	PMCAUYATZKXG HU- CVFQGTMVSA-N
anthranoyllycoctonine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(CC(C6CC4C5C6OC)OC)O)O)OC)OC)COC(=O)C7=CC=CC=C7NC(=O)C</chem>	NNDHDYDFEDR MGH- CAEIVAEBSA-N
benzoylneoline	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)C5(CC(C6CC4C5C6O)C(=O)C7=CC=CC=C7)OC)O)OC)O)COC</chem>	GDNPLILPTBDDE P-GBLCJVDDSA-N
browniine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(CC(C6CC4C5C6</chem>	MODXUQZMEBL SJD-YAEAOFIFSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
		alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>O)OC)O)O)OC)O C)COC</chem>	
chasmanine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)C5(CC(C6CC4C5C6O)OC)O)OC)OC)COC</chem>	DBODJJZRZFBBD-RIVIBFSZSA-N
crassicauline	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)C5(CC(C6(CC4C5C6OC(=O)C7=CC=C(C=C7)OC)O)OC)OC(=O)C)OC)OC)COC</chem>	GAZDXIGXYWVWQX-UHFFFAOYSA-N
deacetyl nudicauline	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(CC(C6CC4C5C6O)OC)O)O)OC)OC)COC(=O)C7=CC=CC=C7N8C(=O)CC(C8=O)C</chem>	GFWYSOWSJXKFQ-ITNXDDNLSA-N
delcosine=takaosamine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(CC(C6CC4C5C6O)OC)O)O)OC)O)COC</chem>	BMZNVXOLCBDPZ-AXCJZLSHSA-N
delphatine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(CC(C6CC4C5C6OC)OC)O)O)OC)OC)COC</chem>	FYNCELMMSVIDJLX-UHFFFAOYSA-N
delpheline	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C5(C31)C6(CC(C7CC4C6C7OC)OC)OC)OC(=O)C8=CC=C(C=C8)Cl)OC)C</chem>	NBZJWAPMBYQLBV-KZHAPKSFSA-N
delphinine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CC(=O)OC12CC(C3(CC(C1C3OC(=O)C4=CC=CC=C4)C56C(CCC7(C5C(C2C6N(C7)C)OC)COC)OC)O)OC</chem>	REVYTWNGZDPRKE-UHFFFAOYSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
delphonine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)C5(C(C6(CC4C5C6O)OC)O)OC)OC)COC</chem>	XAKOYAMWNDG MFV- UHFFFAOYSA-N
delsoline	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(C(C6CC4C5C6OC)OC)O)O)OC)O)COC</chem>	JVBLTQQBEQQLE V-YAEAOFIFSA-N
deltaline	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C5(C31)C6(CC(C7CC4(C6C7OC)O)OC)OC)O5)OC(=O)C)OC)C</chem>	DTPWCNKTMQ MTE- DZZCPBQSSA-N
foresaconitine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)C5(C(C6CC4C5C6OC(=O)C7=CC=C(C=C7)OC)OC)OC(=O)C)OC)OC)COC</chem>	LYUPEIXJYAJCHL- RMQZIYKOSA-N
geyerline	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(C(C6CC4C5C6OC)OC(=O)C)O)O)OC)OC)COC(=O)C7=CC=CC=C7N8C(=O)CC(C8=O)C</chem>	JBEXWLNBSCEP W- RYCHYCMYSA-N
gigactonine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(C(C6CC4C5C6OC)OC)O)O)OC)O)COC</chem>	DKODPYKVVJKLF U-UHFFFAOYSA- N
grandiflorine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(C(C6CC4C5C6OC)OC)O)O)OC)O)COC(=O)C7=CC=CC=C7N8C(=O)CC(C8=O)C</chem>	KPRGJDVXJLTFLK -IPVNYRSLSA-N
hypaconitine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CC(=O)OC12C3C(CC(C3OC(=O)C4=CC=CC=C4)(C(C1O)OC)O)C56C(CC7(C5C(C2C6N(C7)C)OC)COC)OC</chem>	FIDOCHXHMJHK RW- VHQVDBNASA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
indaconitine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(C(CC(C34C2C(C(C31)C5(CC(C6(CC4C5C6OC(=O)C7=CC=C(C=C7)O)OC)OC(=O)C)OC)OC)O)C)OC</chem>	PHDZNMWTZQP AEW- ZIVNFORMSA-N
isodelphinine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CC(=O)OC12C3C(CC(C3OC(=O)C4=CC=CC=C4)C(C1O)OC)C56C(CCC7(C5C(C2C6N(C7)C)OC)COC)OC</chem>	MYVIYJCHYUIXLX -NNASVCRSSA-N
jesaconitine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(C(CC(C34C2C(C(C31)C5(C6C4CC(C6OC(=O)C7=CC=C(C=C7)OC)(C(C5O)OC)O)OC(=O)C)OC)OC)C)OC</chem>	MGTJNQWIXFSP LC-HQARQGIISA-N
lycaconitine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(CC(C6CC4C5C6OC)OC)O)O)OC)OC)COC(=O)C7=CC=CC=C7N8C(=O)CCC8=O</chem>	KFXVNXQXPRPLQ A-CPIHIRBUSA-N
lycoctonine=delsine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(CC(C6CC4C5C6OC)OC)O)O)OC)OC)CO</chem>	YOTUXHIWBVZAJ Q-UHFFFAOYSA-N
mesaconitine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CC(=O)OC12C3C(CC(C3OC(=O)C4=CC=CC=C4)(C(C1O)OC)O)C56C(CC(C7(C5C(C2C6N(C7)C)OC)COC)O)OC</chem>	XUHJBXVYNBQQ BD- TUWOXVOMSA-N
methyllycaconitine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(CC(C6CC4C5C6OC)OC)O)O)OC)OC)COC(=O)C7=CC=CC=C7N8C(=O)CC(C8=O)C</chem>	XLTANAWLDBYG FU-VTLKBQQISA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
neoline	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)C5(CC(C6CC4C5C6O)OC)O)OC)O)COC</chem>	XRARAKHBJHWUHW-UHFFFAOYSA-N
neopelline	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)C5(CC(C6CC4C5C6O)C(=O)C7=CC=CC=C7)OC)OC(=O)C)OC)O)COC</chem>	XLRLDVRIQBZJPD-OQQNHCLFSA-N
nudicauline	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(CC(C6CC4C5C6O)OC(=O)C)OC)O)OC)OC)COC(=O)C7=CC=CC=C7N8C(=O)CC(C8=O)C</chem>	IPWQJEONCUFCOR-RNNMQTRDSA-N
pseudoaconine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(C(C(C(C34C2C(C(C31)C5(CC(C6(CC4C5C6O)O)OC)O)OC)O)C)O)COC</chem>	WZGCQIYOKDLWMF-QTIOXICHSA-N
talatisamine=cammaconine	DT aconitines	Aconitane-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2CC(C31)C5(CC(C6CC4C5C6O)OC)O)OC)COC</chem>	BDCURAWBZJMFIK-QSTSZCNQSA-N
deacetylappaconitine	DT aconitines	Lappaconitine-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2CC(C31)C5(CC(C6CC4C5(C6OC)O)OC)O)OC)OC(=O)C7=CC=C=C7N</chem>	VSUODASNSRJNCP-QZKFWBPUSA-N
lappaconitine	DT aconitines	Lappaconitine-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2CC(C31)C5(CC(C6CC4C5(C6OC)O)OC)O)OC)OC(=O)C7=CC=C=C7NC(=O)C</chem>	NWBWCXBPKTZNQ-MUVXNFNYSA-N
linearilobin	DT aconitines	Lappaconitine-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2CC(C31)C5(CC(C6CC4C5C6O)OC)OC7=CC=CC=C7O)O)OC(=O)C8=CC=CC=C8NC(=O)OC</chem>	BLZZWXVSUFNCFJ-SHRMAUBSSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
ranaconitine	DT aconitines	Lappaconitine-type diterpenoid alkaloids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2CC(C31)(C5CC(C6CC4C5(C6OC)O)OC)O)O)OC(=O)C7=CC=CC=C7NC(=O)C</chem>	XTSVKUJYTUPYRJ-UHFFFAOYSA-N
argentinine		6,6a-secoaporphines	<chem>CN(C)CCC1=CC=C(C2=C1C=CC3=CC=CC=C32)OC)O</chem>	HCXNUWJYBNHDAE-UHFFFAOYSA-N
methylsecoglaucine		6,6a-secoaporphines	<chem>CN(C)CCC1=CC=C(C2=C1C=CC3=CC(=C(C=C32)OC)OC)OC)OC</chem>	IYAWRUZJOPTSGN-UHFFFAOYSA-N
stephananthrine		6,6a-secoaporphines	<chem>CN(C)CCC1=CC2=C(C3=C1C=CC4=CC=CC=C43)OC)O2</chem>	FXTBDJZGDJJQU-UHFFFAOYSA-N
thalicthuberine		6,6a-secoaporphines	<chem>CN(C)CCC1=CC=C(C2=C1C=CC3=CC4=C(C=C32)OC)OC)OC</chem>	DDCILWXYWBKXKC-UHFFFAOYSA-N
cepharanone		Aristolactams	<chem>COC1=C(C2=C3C(=C1)C(=O)NC3=CC4=CC=CC=C42)OC</chem>	YHQIYHDLBZXUON-UHFFFAOYSA-N
dioscorine		Azaspirodecane derivatives	<chem>CC1=CC(=O)OC2(C1)CC3CCC2CN3C</chem>	YBQKKTNDAXVYGX-WZRBSPASSA-N
puntarenine		Benzazepines	<chem>COC1=C(C2=C(C=C1)C3C(=O)C4=CC5=C(C=C4CCN3C(=O)C2)OCO5)OC</chem>	RIGDPEKYCIWKDD-UHFFFAOYSA-N
ribasine		Benzazepines	<chem>CN1C2CC3=CC4=C(C=C3C25CC6=C(C1O5)C7=C(C=C6)OCO7)OCO4</chem>	HJZNSLTBDNJJW-UXPWSPDFSA-N
damascenine		Benzene and substituted derivatives	<chem>CNC1=C(C=CC=C1OC)C(=O)OC</chem>	ZRWJIZYZTLTXJI-UHFFFAOYSA-N
acetylcorynoline		Benzophenanthridine alkaloids	<chem>CC(=O)OC1CC2=CC3=C(C=C2C4C1(C5=C(CN4C)C6=C(C=C5)OCO6)C)OCO3</chem>	PUHCFWFODBLSAP-WWNPGLIZSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
chelerythrine		Benzophenanthridine alkaloids	<chem>C[N+]1=C2C(=C3C=CC(=C(C3=C1)OC)OC)C=CC4=C5=C(C=C42)OC O5</chem>	LLEJIEBFSoEYIV-UHFFFAOYSA-N
chelidonine		Benzophenanthridine alkaloids	<chem>CN1CC2=C(C=CC3=C2OCO3)C4C1C5=CC6=C(C=C5CC4O)OCO6</chem>	GHKISGDRQRSCII-ZOCIIQOWSA-N
chelirubine		Benzophenanthridine alkaloids	<chem>C[N+]1=CC2=C3C(=CC(=C2C4=C1C5=CC6=C(C=C5C=C4)OCO6)OC)OCO3</chem>	RNSBFHHWMMKJAM-UHFFFAOYSA-N
corynoline		Benzophenanthridine alkaloids	<chem>CC12C(CC3=CC4=C(C=C3C1N(CC5=C2C=CC6=C5OC O6)C)OCO4)O</chem>	IQUGPRHKZNCHGC-TYPHKJRUSAN
corynoloxine		Benzophenanthridine alkaloids	<chem>CC12C3CC4=CC5=C(C=C4C1N(C(O3)C6=C2C=CC7=C6OCO7)C)OCO5</chem>	MARJZNJEWWKEKF-ZWGPDXEQSA-N
dihydrochelerythrine		Benzophenanthridine alkaloids	<chem>CN1CC2=C(C=CC(=C2OC)OC)C3=C1C4=CC5=C(C=C4C=C3)OCO5</chem>	ALZAZMCIBRHMFF-UHFFFAOYSAN
dihydrochelirubine		Benzophenanthridine alkaloids	<chem>CN1CC2=C3C(=CC(=C2C4=C1C5=CC6=C(C=C5C=C4)OCO6)OC)OCO3</chem>	JPXUJRDPZQUCNV-UHFFFAOYSAN
dihydromacarpine		Benzophenanthridine alkaloids	<chem>CN1CC2=C3C(=CC(=C2C4=C1C5=CC6=C(C=C5C=C4)OC)OCO6)OC)OCO3</chem>	RTVFIUBAXAZKSU-UHFFFAOYSAN
dihydrosanguinarine		Benzophenanthridine alkaloids	<chem>CN1CC2=C(C=CC3=C2OCO3)C4=C1C5=CC6=C(C=C5C=C4)OCO6</chem>	CIUHLXZTZWTVFL-UHFFFAOYSAN
oxocorynoline		Benzophenanthridine alkaloids	<chem>CC12C(CC3=CC4=C(C=C3C1N(C(=O)C5=C2C=CC6=C5OCO6)C)OCO4)O</chem>	KUCVHCLYIAWDLU-SCWSEQNSSAN

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
sanguinarine		Benzophenanthridine alkaloids	<chem>C[N+]1=C2C(=C3C=CC4=C(C3=C1)OCO4)C=CC5=CC6=C(C=C52)OCO6</chem>	INVGWHRKADIJH F-UHFFFAOYSA-N
canadaline		Benzylisoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C=C2C1CC4=C(C(=C(C=C4)OC)OC)C=O)OCO3</chem>	ROAHDZJDHGLG BA-QGZVFWFLSA-N
cularine		Cularin alkaloids and derivatives	<chem>CN1CCC2=C3C1CC4=CC(=C(C=C4)OC3=C(C=C2)OC)OC</chem>	DTMXRZMJFCVJ QS-AWEZLNQCLSA-N
nigellamine		Dolabellane and neodolabellane diterpenoids (class: Prenol lipid)	<chem>CC1=CC(C2(CCC(=C(C)CO)C2C(CC3(C(O3)CC1)C)OC(=O)C4=CN=CC=C4)COC(=O)C5=CC=CC=C5)OC(=O)C6=CN=CC=C6</chem>	DPGFYBIHSAACG M-QFUOIFRFSAN
cocculitine		Erythrina alkaloids	<chem>COC1CC=C2CCN3C2(C1)C4=C(CC3)C=CC(=C4)OC</chem>	ZJIQUKCYEXAGJX -WMZOPIPTSA-N
coccuvine		Erythrina alkaloids	<chem>COC1CC23C(=CCN2CCC4=C3C=C(C=C4)O)C=C1</chem>	JOSCYUYFHFDC A-RDJZCZTQSA-N
isococculidine		Erythrina alkaloids	<chem>COC1CC23C(CCN2CCC4=C3C=C(C=C4)OC)C=C1</chem>	FWXC�FQLKQCX QP-ZVZYQTQSA-N
dauriporphine		Isoaporphines	<chem>COC1=CC2=C(C=C1)C3=NC=CC4=C3C(=C(C(=C4OC)OC)OC)C2=O</chem>	OOWSNEKQIRVG CG-UHFFFAOYSA-N
baluchistanamine		Isoquinolines and derivatives	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C(=C2C1CC3=CC=C(C=C3)OC4=C(C=CC(=C4)C=O)O)OC5=C(C=C6CCN(C(=O)C6=C5)C)OC)OC)OC</chem>	UBDSQWTZHM WBJR-NDEPHWFRSA-N
coclaurine		Isoquinolines and derivatives	<chem>COC1=C(C=C2C(NCCC2=C1)CC3=CC=C(C=C3)O)O</chem>	LVVKXRQZSRUVP Y-HNNXBMFYSA-N
corydaldine		Isoquinolines and derivatives	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)CCNC2=O)OC</chem>	MQKFSXLBPPCA GR-UHFFFAOYSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
corydamine		Isoquinolines and derivatives	<chem>CNCCC1=CC2=C(C=C1C3=NC=C4C(=C3)C=CC5=C4OCO5)OCO2</chem>	VWHAIQHZMVRBJN-UHFFFAOYSA-N
isothalicine		Isoquinolines and derivatives	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C1CC3=CC(=C(C=C3)OC)O)OC4=C(C(=C(C(=C4)CC5C6=CC(=C(C(=C6CCN5C)OC)OC)OC)OC)OC)OC</chem>	IJVBJQZGTABEMP-CONSDPRKSA-N
isothalirine		Isoquinolines and derivatives	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C1CC3=CC(=C(C=C3OC4=C(C(=C5CCN(C(C5=C4)CC6=CC(=C(C(=C6)OC)OC)C)OC)OC)OC)OC)OC)OC</chem>	LVHZGOYYBUZOMS-UHFFFAOYSA-N
laudanidine		Isoquinolines and derivatives	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C1CC3=CC(=C(C=C3)OC)O)OC)OC</chem>	MPYHGNAJOKCMAQ-MRXNPFEDSA-N
methylcorydalidine		Isoquinolines and derivatives	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C1=O)OC)OC</chem>	BDIZBBGNYDRCCA-UHFFFAOYSA-N
oxyberberine		Isoquinolines and derivatives	<chem>COC1=C(C2=C(C=C1)C=C3C4=CC5=C(C(=C4CCN3C2=O)OCO5)OC</chem>	ZHYQCBCBTQWPLC-UHFFFAOYSA-N
punjabine		Isoquinolines and derivatives	<chem>CN1CCC2=CC(=C3C(=C2C1CC4=C(C=C(C=C4)OC5=C(C=CC(=C5)C=O)O)OC6=C(O3)C=C7CCN(C(=O)C7=C6)C)OC</chem>	WUUQNVFSQHFSGF-SANMLTNESA-N
reticuline		Isoquinolines and derivatives	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C1CC3=CC(=C(C=C3)OC)O)O)OC</chem>	BHLYRWXGMIUIHG-HNNXBMFYSA-N
revolutinone		Isoquinolines and derivatives	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C(=C2C1CC3=CC(=C(C=C3)OC)OC4=CC=C(C=C4)C=</chem>	BMVOQTPJOGEVSX-LJAQVGFWSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
			<chem>O)OC5=C(C=C6C(=C5)CCN(C6=O)C)OC)OC)OC</chem>	
rugosinone		Isoquinolines and derivatives	<chem>COC1=C(C(=C(C=C1)C(=O)C2=NC=CC3=CC4=C(C=C32)OCO4)O)OC</chem>	MMPVUYPJIFYAEK-UHFFFAOYSA-N
tembetarine		Isoquinolines and derivatives	<chem>C[N+]1(CCC2=CC(=C(C=C2C1CC3=CC(=C(C=C3)OC)O)O)OC)C</chem>	ABSDACFLIMOXJY-INIZCTEOSA-O
noroxyhydrastinine		Isoquinolones and derivatives	<chem>C1CNC(=O)C2=C(C3=C(C=C21)OC)O3</chem>	VSOJKDUWYQCWFM-UHFFFAOYSA-N
norrufescine		Isoquinolones and derivatives	<chem>COC1=C2C=CNC3=C2C(=C4C3=C(C(=O)C=C4)C(=C1O)OC</chem>	UIQWYAIQJNYLST-UHFFFAOYSA-N
thalflavine		Isoquinolones and derivatives	<chem>CN1CCC2=C(C3=C(C=C2C1=O)OC)O3)OC</chem>	ONPOXXGCIAQP EL-UHFFFAOYSA-N
napelline		Kaurane diterpenoids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2CC(C31)C56C4CC(C(C5)C(=C)C6)O)O)C</chem>	AZAZKLKDEOMJBJ-BOPAMEKVSA-N
scopoline		Oxazepines	<chem>CN1C2CC3CC1C(C2)O3</chem>	MEGPURSNXMU DAE-IKTQEEBSSA-N
bisaknadinine		Phenanthrenes and derivatives	<chem>CN1CCC23CC(=O)C1(C(=C2CCC4=C3C(=C(C=C4)OC)O)OC)OC</chem>	BFWLVOBMWMMHTHU-UXHICEINSA-N
sebiferine		Phenanthrenes and derivatives	<chem>CN1CCC23C=C(C(=O)C=C2C1CC4=CC(=C(C=C34)OC)OC)OC</chem>	DBPGJIUVRZHF CM-YWZLYKJASA-N
sinoacutine		Phenanthrenes and derivatives	<chem>CN1CCC23C=C(C(=O)C=C2C1CC4=C3C(=C(C=C4)OC)O)OC</chem>	GVTRUVGBZQJVTF-YJYMSZOUSAN
adlumine		Phthalide isoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C1C3C4=C(C5=C(C=C4)OCO</chem>	SZDGAZFTAUFFQH-OALUTQOASAN

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
			<chem>5)C(=O)O3)OC)O C</chem>	
bicuculline		Phthalide isoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC3=C (C=C2C1C4C5=C(C6=C(C=C5)OCO 6)C(=O)O4)OCO3</chem>	IYGYMKDQCDO MRE- ZWKOTPCHSA-N
capnoidine=adlu midine		Phthalide isoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC3=C (C=C2C1C4C5=C(C6=C(C=C5)OCO 6)C(=O)O4)OCO3</chem>	IYGYMKDQCDO MRE- QZTJIDSGSA-N
corlumidine		Phthalide isoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC(=C (C=C2C1C3C4=C(C5=C(C=C4)OCO 5)C(=O)O3)O)OC</chem>	IORPHWDBRHOA DK- ZWKOTPCHSA-N
corlumine		Phthalide isoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC(=C (C=C2C1C3C4=C(C5=C(C=C4)OCO 5)C(=O)O3)OC)O C</chem>	SZDGAZFTAUFFQ H-MOPGFXCFSA- N
hydrastine		Phthalide isoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC3=C (C=C2C1C4C5=C(C(=C(C=C5)OC)O C)C(=O)O4)OCO3</chem>	JZUTXVTYJDCMD U-MOPGFXCFSA- N
narcotine		Phthalide isoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC3=C (C=C2C1C4C5=C (C(=C(C=C5)OC) OC)C(=O)O4)OC) OCO3</chem>	AKNNEGZIBPJZJG -UHFFFAOYSA-N
narcotoline		Phthalide isoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC3=C (C=C2C1C4C5=C (C(=C(C=C5)OC) OC)C(=O)O4)O)O CO3</chem>	LMGZCSKYOKDB ES-AEFLSMTSA- N
staphisine		Prenol lipids	<chem>CC12CCCC34C1C CC56C3CC(C(C5C 4N(C2)C)OC)C7(C6)CCC89C1C8C =C2C3=C(CCC2(C 1)C9O7)C1(CC(C 3)CN(C1)C)C</chem>	VQVYYLMLZPYPB R-UHFFFAOYSA- N
stepharine		Proaporphines	<chem>COC1=C(C2=C3C (CC24C=CC(=O)C =C4)NCCC3=C1) OC</chem>	OGJKMZVUJJYW KO- CYBMUJFWSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
berbine		Protoberberine alkaloids and derivatives	<chem>C1CN2CC3=CC=C C=C3CC2C4=CC=CC=C41</chem>	BRLDZKPJJNASG G-UHFFFAOYSA-N
allocryptopine		Protopine alkaloids	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C=C2C(=O)CC4=C(C1)C(=C(C=C4)OC)OC)OCO3</chem>	HYBRYAPKQCZIA E-UHFFFAOYSA-N
cryptopine		Protopine alkaloids	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C(=O)CC3=C(C1)C4=C(C=C3)OCO4)OC)OC</chem>	XPOJSWHIKCNLE Q-UHFFFAOYSA-N
protopine		Protopine alkaloids	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C=C2C(=O)CC4=C(C1)C5=C(C=C4)OCO5)OCO3</chem>	GPTFURBXHJWN HR-UHFFFAOYSA-N
cimipronidine		Pyrrolidines	<chem>C1CC(N(C1)C(=N)N)CC(=O)O</chem>	VYKGYAQKCAHX KR-UHFFFAOYSA-N
pyrrolizidine		Pyrrolizidines	<chem>C1CC2CCCN2C1</chem>	ADRDEXBBJTUC ND-UHFFFAOYSA-N
heteratisine		Quinolidines	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)C5(CCC6CC4C5C(=O)O6)O)O)OC)C</chem>	YPSAOPXJHSESS R-ATENDURSSA-N
luguine		Quinolines and derivatives	<chem>C1C(C2=C3C=CC4=C(C3=CN=C2C5=CC6=C(C=C51)OCO6)OCO4)O</chem>	PKAFVNJHLLUZF P-CYBMUJFWSA-N
norsanguinarine		Quinolines and derivatives	<chem>C1OC2=C(O1)C3=CN=C4C(=C3C=C2)C=CC5=CC6=C(C=C54)OCO6</chem>	CNXVDVMAYXL WPD-UHFFFAOYSA-N
oxosanguinarine		Quinolines and derivatives	<chem>CN1C2=C(C=CC3=CC4=C(C=C32)OCO4)C5=C(C1=O)C6=C(C=C5)OCO6</chem>	UFHGABBBZRPRJ V-UHFFFAOYSA-N
delnudine		Quinolizidines	<chem>CC12CC(CC34C1C5(CC67C3C(CC(=O)C6C4N5C2)C(=C)C7)O)O</chem>	WOTTUVWPEYD WKI-SJRZISHPSA-N
oreodine		Rhoeadine alkaloids	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C3C1C4=C(C(C3)OC)C5=C(C</chem>	STJFYCWYHROAS W-SJBKTWHCSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
			<chem>=C4)OCO5)OC)O C</chem>	
rhoeadine		Rhoeadine alkaloids	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C=C2C4C1C5=C(C(O4)OC)C6=C(C=C5)OCO6)OCO3</chem>	XRBIHOLQAKITP P-SBHAEUEKSA-N
rhoegenine		Rhoeadine alkaloids	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C=C2C4C1C5=C(C(O4)O)C6=C(C=C5)OCO6)OCO3</chem>	XUYAYNRYVXHN OQ-HBFSDRIKSA-N
dihydrofumariline		Tetrahydroisoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C=C2C14CC5=C(C4O)C6=C(C=C5)OCO6)OCO3</chem>	AKCAVBOVRWG ORC- UXHICEINSA-N
fumaricine		Tetrahydroisoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C13CC4=C(C3O)C5=C(C=C4)OCO5)OC)OC</chem>	QDNMFIYGVRUV CE- BGERDNNASA-N
fumaritine		Tetrahydroisoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C13CC4=C(C3O)C5=C(C=C4)OCO5)O)OC</chem>	YUIGSRGRYOBFR F-UHFFFAOYSA-N
fumarophycine		Tetrahydroisoquinolines	<chem>CC(=O)OC1C2=C(CC13C4=CC(=C(C=C4CCN3C)OC)O)C=CC5=C2OCO5</chem>	VIRGMCFNCOBY ML- YADHBBJMSA-N
hydrastinine		Tetrahydroisoquinolines	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C=C2C1O)OCO3</chem>	YOJQZPVUNUQT DF- UHFFFAOYSA-N
methylfumarophycine		Tetrahydroisoquinolines	<chem>CC(=O)OC1C2=C(CC13C4=CC(=C(C=C4CCN3C)OC)OC)C=CC5=C2OCO5</chem>	HTLXWDJBTOCU FB-UHFFFAOYSA-N
denudatine		Villanovane, atisane, trachylobane or helvifulvane diterpenoids (class: Prenol lipid)	<chem>CCN1CC2(CCCC34C2CC(C31)C56C4C(C(CC5)C(=C)C6O)O)C</chem>	OVXLNQAYPUED SI-ZBNNHZLTSA-N

Substance	Caractère	ClassyFire Class	Canonical SMILES	InChI Key
hetidine		Villanovane, atisane, trachylobane or helvifulvane diterpenoids (class: Prenol lipid)	<chem>CC12CN(C3C4C(=O)C5CC6C3(C1C(=O)CC64CC5=C)CC(C2O)O)C</chem>	LHSMCOYXDSMP QS- ULBWLWKQSA-N
hetisine		Villanovane, atisane, trachylobane or helvifulvane diterpenoids (class: Prenol lipid)	<chem>CC12CC(CC34C1C5CC67C3C(C(C6C4N5C2)O)C(=C)C7)O)O</chem>	PIWJSAMCEMZI DO- UHFFFAOYSA-N
miyaconitine		Villanovane, atisane, trachylobane or helvifulvane diterpenoids (class: Prenol lipid)	<chem>CC(=O)OC1CC2(CN(C3C4C(=O)C5CC6(C3(C1)C2C(=O)C(C46CC5=C)O)O)C)C</chem>	SMIWNSYCEVKS CV- MJBPLDDDSA-N
coccoline			Non-renseigné	Non-renseigné
coccolinine			Non-renseigné	Non-renseigné
coccludienone			Non-renseigné	Non-renseigné
coccludinone			Non-renseigné	Non-renseigné
cocculimine			Non-renseigné	Non-renseigné
cocculitinine			Non-renseigné	Non-renseigné
coccuvinine			Non-renseigné	Non-renseigné
corydione			Non-renseigné	Non-renseigné
crykonisine			Non-renseigné	Non-renseigné
dehydrostesakine			Non-renseigné	Non-renseigné
dihydropontvedrine			Non-renseigné	Non-renseigné
isococculine			Non-renseigné	Non-renseigné
isocularine			Non-renseigné	Non-renseigné
laurifinine			Non-renseigné	Non-renseigné
laurifonine			Non-renseigné	Non-renseigné
oreogenine			Non-renseigné	Non-renseigné
oxoputerine			Non-renseigné	Non-renseigné
stephadione			Non-renseigné	Non-renseigné
tetrahydroglaucine			Non-renseigné	Non-renseigné

ANNEXE 6 – MATRICE DE CARACTERES

	Saponines	Ranunculine- protoanémone	ABI Aporphines	ABI protoberberines	ABI morphinanes	DT aconitines
<i>Berberis japonica</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Caulophyllum thalictroides</i>	Présent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Epimedium grandiflorum</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Nandina domestica</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Podophyllum peltatum</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Circaea agrestis</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Kingdonia uniflora</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Euptelea pleiosperma</i>	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Sinofranchetia chinensis</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Akebia quinata</i>	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Sargentodoxa cuneata</i>	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Cissampelos pareira</i>	Présent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Cocculus orbiculatus</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Menispermum canadense</i>	Absent	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent
<i>Stephania cephalantha</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Tinospora sinensis</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Acorus calamus</i>	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Aextoxicon punctatum</i>	?	?	?	?	?	?
<i>Amborella trichopoda</i>	?	?	?	?	?	?
<i>Austrobaileya scandens</i>	?	?	?	?	?	?
<i>Buxus microphylla</i>	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Calycanthus floridus</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Canella winterana</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Ceratophyllum demersum</i>	?	?	?	?	?	?
<i>Gunnera monoica</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Hedyosmum arborescens</i>	?	?	?	?	?	?
<i>Lilium superbum</i>	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent

<i>Magnolia grandiflora</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Nelumbo nucifera</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Nymphaea alba</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Orontium aquaticum</i>	?	?	?	?	?	?
<i>Osyris lanceolata</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Paeonia suffruticosa</i>	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Platanus occidentalis</i>	?	?	?	?	?	?
<i>Plumbago auriculata</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Protea cynaroides</i>	?	?	?	?	?	?
<i>Sabia swinhoei</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Saururus cernuus</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Tetracera asiatica</i>	?	?	?	?	?	?
<i>Trochodendron aralioides</i>	?	?	?	?	?	?
<i>Vitis aestivalis</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Zingiber officinale</i>	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Adlumia fungosa</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Argemone mexicana</i>	Absent	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent
<i>Chelidonium majus</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Corydalis solida</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Dactylicapnos torulosa</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Dicentra eximia</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Eschscholzia californica</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Fumaria officinalis</i>	Absent	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent
<i>Glaucium flavum</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Hypecoum pendulum</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Lamprocapnos spectabilis</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Macleaya microcarpa</i>	Absent	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent
<i>Meconopsis quintuplinervia</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Papaver rhoeas</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Présent	Absent
<i>Platycapnos spicata</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Pteridophyllum racemosum</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Sanguinaria canadensis</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Sarcocapnos enneaphylla</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Aconitum napellus</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Présent

<i>Actaea simplex</i>	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Adonis vernalis</i>	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Anemone nemorosa</i>	Présent	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Aquilegia ecalcarata</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Asteropyrum cavaleriei</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Callianthemum anemonoides</i>	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Caltha palustris</i>	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Ceratocephala falcata</i>	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Clematis vitalba</i>	Présent	Présent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Consolida persica</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Présent
<i>Coptis quinquefolia</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Delphinium cheilanthum</i>	Absent	Absent	Absent	Présent	Absent	Présent
<i>Eranthis hyemalis</i>	Présent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Ficaria verna</i>	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Glaucidium palmatum</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Helleborus foetidus</i>	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Hydrastis canadensis</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Isopyrum thalictroides</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Nigella damascena</i>	Présent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Paraquilegia anemonoides</i>	Présent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Ranunculus acris</i>	Absent	Présent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Semiaquilegia adoxoides</i>	Absent	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent
<i>Staphisagria picta</i>	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Présent
<i>Thalictrum minus</i>	Présent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent
<i>Trollius europaeus</i>	Absent	Présent	Absent	Absent	Absent	Absent
<i>Xanthorrhiza simplicissima</i>	Absent	Absent	Présent	Présent	Absent	Absent

Considérations sur l'histoire naturelle des Ranunculales

Mots-clés : évolution florale, morphologie, fleurs ancestrales, toxines, phylogénie, ASR.

Résumé : Les Ranunculales sont un ordre d'angiospermes d'environ 4500 espèces, incluant des plantes communes comme les boutons d'or et les coquelicots. Leurs fleurs sont très diversifiées et ont piqué l'intérêt des botanistes depuis des décennies. Les sept familles de l'ordre sont faciles à reconnaître sur le terrain, mais paradoxalement, certaines familles n'ont pas de synapomorphies et ont des états ancestraux peu clairs, comme les Ranunculaceae (~ 2500 espèces). Cette diversité florale peut être liée à la pollinisation et des innovations ont pu être guidées par cette interaction. De plus, les plantes de ce groupe produisent une grande variété de composés secondaires, certains dont les propriétés sont connues depuis fort longtemps (comme la morphine et le curare). Ces substances pourraient jouer un rôle dans la défense contre les herbivores. Les caractères floraux et chimiques sont donc de bons candidats pour produire des hypothèses adaptatives. Ici nous utilisons des méthodes analytiques modernes pour comprendre les patrons d'évolution expliquant la distribution actuelle de la diversité et l'évolution des fleurs et des toxines de Ranunculales. Un nouveau cadre phylogénétique synthétique a été produit avec des séquences publiées de 144 espèces. Seize caractères floraux et la présence de certains composés métaboliques ont été reconstruits sur cet arbre avec la méthode de parcimonie et la méthode de « reversible jump Monte Carlo Markov Chains ». Un nouveau scénario d'évolution florale a été produit, où les Ranunculales avaient une fleur ancestrale trimère avec trois cycles de tépales et où les ancêtres des familles ont évolué en perdant ou en différenciant des cycles du périanthe. Les patrons d'évolution des toxines montrent de la variabilité, certaines apparaissant et disparaissant aléatoirement (comme les saponines), d'autres étant des synapomorphies bien soutenues de certains clades (comme les diterpènes de type aconitine pour la tribu des Delphinieae). Ces résultats offrent une meilleure compréhension de l'histoire naturelle des Ranunculales. En outre, cet ordre est le groupe-frère de toutes les autres eudicotylédones, et a donc une position clef pour comprendre l'évolution précoce de ce clade. Ces résultats vont fournir une compréhension plus profonde des changements floraux et phytochimiques qui ont eu lieu à la base des eudicotylédones, qui contiennent 70% des angiospermes actuelles.

Accounts on the natural history of Ranunculales

Keywords: Floral evolution, morphology, ancestral flowers, toxins, phylogeny, ASR.

Summary: Ranunculales are an order of angiosperms comprising ca. 4,500 species including common plants like buttercups and poppies. Their flowers are highly diversified and have raised the interest of botanists for decades. Each of the seven families of the order is easily recognizable in the field, but paradoxically some families lack floral synapomorphies and have unclear ancestral states, like Ranunculaceae (ca. 2,500 species). This floral diversity may be linked to pollination and innovations may have been driven by this interaction. In addition, the plants of this group produce a variety of secondary compounds, some of which having been known for ages for their properties, like morphine or curare. Those substances could play a role in defense against herbivores. Both floral and chemical characters are thus good candidates to produce adaptive hypotheses. Here we used modern analytical methods to understand the evolutionary patterns accounting for the extant distribution of diversity and evolution of Ranunculales flowers and toxins. A new synthetic phylogenetic framework of the Ranunculales based on already available sequences of 144 species was produced. Sixteen characters of the flower, and the presence of selected secondary metabolites were reconstructed on this tree using parsimony, and Reversible Jump Monte Carlo Markov Chains. A new scenario for floral evolution was produced, where Ranunculales had a trimerous perianth with three whorls of tepals ancestor, and the ancestors of the families evolved by losing and/or differentiating perianth whorls. The evolutionary patterns of toxins showed variability, some appearing and disappearing randomly (such as saponins), others being well-supported synapomorphies (such as aconitine-like diterpens for the tribe Delphinieae). These results offer a better understanding of the natural history of Ranunculales. Furthermore, this order is the sister-group of all other eudicots, and thus has a key position to understand the early evolution of this clade. These results will provide a deeper understanding of the floral and chemical changes that took place at the base of eudicots, which contains 70% of living angiosperms.

