

# Guía de nature.com

Esta guía explica algunas de las galardonadas herramientas y servicios que encontrará en nature.com. Tanto si busca información o artículos relacionados como si configura opciones de alertas personales a través del correo electrónico o canales RSS, saber cómo navegar por nature.com le hará la vida más fácil.

## Tan fácil como 1, 2 y 3

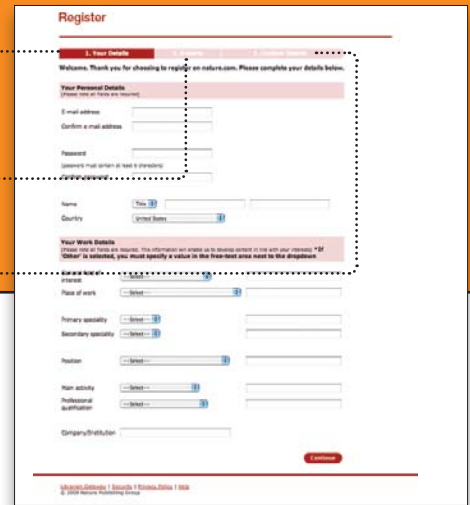
Para obtener resultados óptimos en nature.com, empiece por registrarse con su propia cuenta. Con estos tres sencillos pasos podrá conectarse de una sola vez a nature.com: un procedimiento indispensable si es titular de una suscripción personal.



Rellene sus datos personales

Seleccione las alertas electrónicas de su preferencia por área temática o publicación

Verifique sus datos y seleccione Confirm (Confirmar)



## Página principal

El diseño de las páginas web de todas las publicaciones de nature.com es idéntico, por lo que se sentirá rápidamente como en casa cuando pase de una a otra. La página principal de cada publicación es una ventana a los contenidos más recientes publicados en línea, así como a los contenidos archivados y servicios en línea. Utilice los vínculos de las barras de navegación izquierda y derecha para acceder fácilmente a los contenidos de su interés.

Lea primero las investigaciones más recientes: los artículos se publican por Internet antes que en las versiones impresas.

Seleccione *Current issue* (Número actual) para Table of Contents (Índice).

Conéctese a las noticias más recientes en *Nature News*.

Examine el *Archive* (Archivo) de cada publicación por año y edición.

*Supplements* (Suplementos) y *Web focuses* (Enfoques web) destacan temas principales, y se publican además de las ediciones normales.

Muchas publicaciones presentan contenidos en soportes alternativos, como video y podcasts.



Sign up for e-alerts (Regístrese a alertas electrónicas) de esta publicación. Si tiene una cuenta registrada, se actualizará automáticamente.

Si utiliza esta publicación en el trabajo o para estudiar, consulte al bibliotecario o al responsable de información para recomendarles que se suscriban en su nombre.

Muchas publicaciones presentan sus índices más recientes en forma de canal de noticias RSS.

Sepa qué artículos han ganado los titulares de la prensa.

## Saque el máximo partido a los artículos

Encontrar el artículo que necesita no es más que el punto de partida. Porque podrá hacer mucho más que leerlo. Comparta sus investigaciones con amigos y colegas, envíe sus comentarios, exporte diagramas a diapositivas, guarde sus referencias, acceda a información complementaria (muchas veces no disponible en las versiones impresas) e incluso encargue los equipos que necesite.

**FIGURE 1. RNAi screen and bioinformatics.**

**a.** West Nile virus RNAi screen strategy (see text for description). **b.** c. Bioinformatics classification of hits into biological process (b) and molecular function (c) categories. \*Categories found enriched ( $P < 0.05$ ) relative to all the genes examined in the RNAi screen. Only categories with ten or more members are displayed.

**Download file**  
If the slide opens in your browser, select 'File' > 'Save As' to save it.  
[Download PowerPoint slide \(624K\)](#)

Slides may be downloaded for educational use, according to the terms described in [Nature Publishing Group's Licensing Policy](#).

**References**

1. Brittan, M. A. The molecular biology of West Nile Virus: A new invader of the western hemisphere. *Annu. Rev. Microbiol.* **56**, 371-402 (2002) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
2. Chiu, J. J. & No, M. L. Infectious entry of West Nile virus occurs through a clathrin-mediated endocytic pathway. *J. Virol.* **78**, 10543-10555 (2004) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
3. Krishnan, M. N. et al. Rab 5 is required for the cellular entry of dengue and West Nile viruses. *J. Virol.* **81**, 6851-6855 (2007) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
4. Brass, A. L. et al. Identification of host proteins required for HIV infection through a functional genomic screen. *Science* **319**, 921-926 (2007) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
5. No, T. S. et al. Identification of host genes involved in hepatitis C virus replication by small interfering RNA technology. *Hepatology* **45**, 1413-1421 (2007) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
6. Beckmann, L. et al. Genome-wide analysis of human kinases in clathrin- and caveolin-mediated endocytosis. *Nature* **436**, 78-86 (2005) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
7. Davis, W. G., Blackwell, J. L., Shi, P. Y. & Branton, M. A. Interaction between the cellular protein eEF1A and the 3'-terminal stem-loop of West Nile virus genomic RNA facilitates viral minus-strand RNA synthesis. *J. Virol.* **81**, 10172-10187 (2007) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
8. Emano, M. M. & Branton, M. A. Interaction of TIA-1/LTAR with West Nile and dengue virus proteins in infected cells interferes with stress granule formation and processing body assembly. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **104**, 9043-9048 (2007) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
9. Hirsch, A. J. et al. The Src family kinase c-Yes is required for maturation of West Nile virus particles. *J. Virol.* **79**, 11943-11951 (2005) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
10. Mackenzie, J. M., Khramykh, A. A. & Parfitt, R. G. Cholesterol manipulation by West Nile virus perturbs the cellular immune response. *Cell Host Microbe* **3**, 229-239 (2007) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
11. Fredericksen, B. L., Smith, M., Katz, M. G., Shi, P. Y. & Gale, M. The host response to West Nile Virus infection limits viral spread through the activation of the interferon regulatory factor 3 pathway. *J. Virol.* **78**, 7727-7747 (2004) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
12. Lim, J. et al. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell* **125**, 801-814 (2006) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
13. Wadhvani, T. et al. A nonsense mutation in the gene encoding 2'-5'-oligoadenylate synthetase/L1 isoform is associated with West Nile virus susceptibility in laboratory mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **99**, 11311-11316 (2002) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
14. Samuel, M. A. et al. PKR and RPKase L contribute to protection against lethal West Nile virus infection by controlling early viral spread in the periphery and replication in neurons. *J. Virol.* **80**, 7009-7019 (2006) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
15. Schmitt, S. V., Paraskevas, J. H., Bostrom, B. M., Silverman, R. H. & Branton, M. A. RPKase L plays a role in the antiviral response to West Nile virus. *J. Virol.* **80**, 2987-2999 (2006) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
16. Tiede, T., White, M. A., Gantz, D., Crouch, E. C. & Harsanyi, K. L. Human Hsp70, a P. & Price, N. T. The protein-linked heterocyclic nucleoside transporter (NCT) family: Structure, function and regulation. *Biochem. J.* **343**, 281-299 (1999) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
17. Chiu, M. W., Shi, H. M., Yang, T. H. & Yang, Y. L. The type 2 dengue virus envelope protein interacts with small ubiquitin-like modifier-1 (SUMO-1) conjugating enzyme 9 (Ubc9). *J. Biol. Chem.* **280**, 429-444 (2005) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
18. Hanks, S. K., Rycheva, L., Shi, H. Y. & Branton, J. Focal adhesion kinase signaling activities and their implications in the control of cell survival and motility. *Front. Biosci.* **8**, 992-999 (2003) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
19. Ni, H. et al. The PANTHER database of protein families, subfamilies, functions and pathways. *Nucleic Acids Res.* **33**, D264-D268 (2005) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)
20. Su, A. I. et al. A gene atlas of the mouse and human protein-coding transcriptomes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **101**, 6062-6067 (2004) | [Article](#) | [Full text](#) | [Checklist](#) | [CiteSpace](#) | [CiteSpace](#)

- Tipo de artículo
- DOI y fechas útiles
- Título del artículo
- Autores e instituciones contribuyentes, incluyendo direcciones de contacto para correspondencia.
- Los artículos empiezan con un resumen.
- Las cifras, métodos y referencias van incluidos en el artículo y pueden ampliarse hasta tamaño completo.
- Las referencias están vinculadas en el texto y aparecen al final del artículo.
- Algunos artículos ofrecen la opción de insertar comentarios y de incorporarse aún debate.

**Want to become a SNP GURU?**

My account | Submit manuscript | Register | Subscribe

Welcome back: Suzanne Johnson | Logout

**nature** International weekly journal of science

Search [This journal] [Advanced search]

Journal home > Archive > Letter > Full text

**Letter**

Nature **455**, 242-245 (11 September 2008) | doi:10.1038/nature07207 | Received 23 March 2008; Accepted 26 June 2008; Published online 6 August 2008

**RNA interference screen for human genes associated with West Nile virus infection**

Manoj N. Krishnan<sup>1</sup>, Aylin Ng<sup>2</sup>, Bindu Sukumaran<sup>3</sup>, Felicia D. Gilfoy<sup>5</sup>, Pradeep D. Uchil<sup>6</sup>, Hameeda Sultana<sup>4</sup>, Abraham L. Brass<sup>4</sup>, Rachel Adamez<sup>2</sup>, Melody Tsui<sup>6</sup>, Feng Qian<sup>6</sup>, Ruth R. Montgomery<sup>6</sup>, Sima Lev<sup>6</sup>, Peter W. Mason<sup>6</sup>, Raymond A. Koski<sup>9</sup>, Stephen J. Elledge<sup>2,10</sup>, Ramnik J. Xavier<sup>1,11</sup>, Hervé Agaisse<sup>3,11</sup> & Erol Fikrig<sup>1,10,11</sup>

1. Section of Infectious Diseases, 2. Section of Rheumatology, Department of Internal Medicine, 3. Section for Microbial Pathogenesis, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06520-8001, USA, 4. Center for Computational and Integrative Biology, and Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02114, USA, 5. Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas 77555, USA, 6. Department of Neurobiology, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel, 7. Department of Genetics, Center for Genetic and Genomics, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA, 8. Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas 77555, USA, 9. L2 Diagnostics, 300 George Street, New Haven, Connecticut 06511, USA, 10. Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland 20815-6789, USA, 11. These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Erol Fikrig (e.f.fikrig@yale.edu). Correspondence and requests for materials should be addressed to E.F. (Email: e.f.fikrig@yale.edu).

**West Nile virus (WNV), and related flaviviruses such as tick-borne encephalitis, Japanese encephalitis, yellow fever and dengue viruses, constitute a significant global human health problem<sup>1</sup>. However, our understanding of the molecular interaction of such flaviviruses with mammalian host cells is limited<sup>1</sup>. WNV encodes only 10 proteins, implying that it may use many cellular proteins for infection<sup>1</sup>. WNV enters the cytoplasm through pH-dependent endocytosis, undergoes cycles of translation and replication, assembles progeny virions in association with endoplasmic reticulum, and exits along the secretory pathway<sup>1,2,3</sup>. RNA interference (RNAi) presents a powerful forward genetics approach to dissect virus-host cell interactions<sup>4,5,6</sup>. Here we report the identification of 305 host proteins that affect WNV infection, using a human-genome-wide RNAi screen. Functional clustering of the genes revealed a complex dependence of this virus on host cell physiology, requiring a wide variety of molecules and cellular pathways for successful infection. We further demonstrate a requirement for the ubiquitin ligase CBL1 in WNV internalization, a post-entry role for the endoplasmic-reticulum-associated degradation pathway in viral infection, and the monocarboxylic acid transporter MCT4 as a viral replication resistance factor. By extending this study to dengue virus, we show that flaviviruses have both overlapping and unique interaction strategies with host cells. This study provides a comprehensive molecular portrait of WNV-human cell interactions that forms a model for understanding single plus-stranded RNA virus infection, and reveals potential antiviral targets.**

The host proteins previously reported to facilitate WNV infection (termed host susceptibility factors; HSFs) comprise endosomal transport regulators and vATPase (for entry), eEF1A, TIA-1/LTAR and HMGCR (for replication), and c-Yes (for secretion)<sup>7,8,9,10</sup>. Other host proteins may reduce WNV infection (termed host resistance factors, HRFs): components of the antiviral IRF3 pathway are known HRFs of WNV infection<sup>11</sup>. In this context, we performed a genome-scale small interfering RNA (siRNA)-based screen silencing 21,121 human genes in HeLa cells to comprehensively identify the cellular proteins associated with the early stages of WNV infection, from viral entry through to the intracellular translation of viral RNA. Defects in the later stages of infection, such as replication, assembly or secretion, were not scored by the assay. The assay involved infection of gene-silenced cells with WNV for 24 h, followed by a microscopy-based quantification of the cells immunostained for viral envelope protein to select the candidate host proteins. The screen was done in two steps: a primary screen using a pool of four siRNAs per gene, followed by a validation screen, testing each individual siRNA within the pool separately (for the hits selected in the primary screen) to minimize potential off-target hits (Fig. 1a). The details of the assay and screen are described in Methods and Supplementary Fig. 1.

The RNAi screen identified 283 HSFs and 22 HRFs (of which 273 and 21 respectively are novel; Supplementary Tables 1 and 2). The number of HRFs constituted 7% of the total host factors identified. The identification of (1) some of the known HSFs (vATPase, endosomal transport regulators<sup>7</sup>) and HRFs (IRF3; ref. 11) of WNV infection, and (2) multiple components of macromolecular assemblies—for example, vATPase, the endoplasmic-reticulum-associated degradation (ERAD) pathway, focal adhesion complex (FAC)—validated the reliability of our approach and the *in vitro* model. A cellular map summarizing several screen hits classified into cellular compartments and broad functional association categories is provided in Supplementary Fig. 2.

Of the 283 HSFs, 195 (69%) and 193 (68%) could be classified using biological process and molecular function categories, respectively (Fig. 1b, c, Supplementary Tables 3 and 4). There was a significant enrichment of genes regulating intracellular protein trafficking, cell adhesion and processes associated with the transport of ions and biomolecules. The enriched molecular function

**subscribe to Nature**  
Subscribe

**FULL TEXT**  
• Previous | Next •  
• Table of contents  
• Download PDF  
• Send to a friend  
• CrossRef lists 2 articles citing this article  
• Scopus lists 2 articles citing this article  
• Submit correspondence  
• Export citation  
• Export references  
• Orders and permissions  
• Order commercial reprints  
• Bookmark in Connotea  
• Abstract  
• Methods Summary  
• References  
• Acknowledgements  
• Figures and tables  
• Supplementary info  
• Online methods

**SEE ALSO**  
• Editor's Summary

**SEARCH PUBMED FOR**  
• Manoj N. Krishnan  
• Aylin Ng  
• Bindu Sukumaran  
• Felicia D. Gilfoy  
• Pradeep D. Uchil  
• Hameeda Sultana  
• more authors of this article

**naturejobs**  
Trainer  
Quintiles Technologies (India) Pvt. Ltd  
Bangalore, Karnataka 560001 India  
Head  
Washington University School of Medicine  
St. Louis, MO 63110, United States  
• More science jobs  
• Post a job for free

**natureproducts**  
search buyers guide

**nature geoscience**

- Lea o imprima el artículo en formato PDF.
- Envíe el artículo a un amigo o colega en formato PDF.
- Envíe sus opiniones a la sección *letters to the Editor* (*Cartas al director*).
- La opción *Export citation* (*Exportar citas*) permite exportar fragmentos de texto a formato de Word o de Bloc de notas.
- Marque el artículo dentro de su cuenta de *Connotea* para compartir sus investigaciones con otros.
- Desplácese por el artículo con estos vínculos.
- Despliegue la *Supplementary info* (*Información complementaria*) en formato PDF.
- Acceda a *PubMed* para buscar artículos adicionales de estos autores.
- Acceda a *NatureJobs* (*Empleos de Nature*) para consultar vacantes en campos relacionados.
- Vínculo a *NatureProducts* (*Productos de Nature*) para comparar y encargar productos y equipos utilizados en las investigaciones.
- En nature.com, los anuncios están claramente identificados y se presentan en función del contenido del artículo.

doi:10.1038/nature07207

**SUPPLEMENTARY INFORMATION**

Legends for Supplementary Tables 1 and 2.

**Supplementary Table 1. RNAi screen identifies 283 human genes required for West Nile virus (WNV) infection.** All of the identified 283 genes that qualified the selection criteria are arranged in alphabetical order. Column E shows how many individual siRNAs scored out of the four comprising the pool against each gene, when tested separately. Columns G, L, Q, V and AI: shows the fold reduction in WNV infection when the indicated genes were silenced with either individual siRNAs (G, L, Q, V) or pooled siRNAs (AI), and columns H, M, R, W and AJ are the corresponding Z-scores (standard deviation (SD) from the mean infection of control samples). The relative cell numbers (RCN, number of cells in gene silenced wells/number of cells in control) for G, L, Q, V and AI are shown in I, N, S, X and AK; and the corresponding SD are shown in J, O, T, Y and AL. Column AN shows fold reduction of dengue virus (DENV) infection (column AO shows the corresponding SD) when genes were silenced with pooled siRNAs. The RCN corresponding to AN is shown in AP (AQ shows the corresponding SD). 'NT' indicates not tested in the individual siRNA screen against WNV. 'NTD' indicates not tested against dengue virus.

**Supplementary Table 2. RNAi screen identifies 22 human genes whose silencing enhances West Nile virus (WNV) infection.** All of the identified 22 genes that qualified the selection criteria are arranged in alphabetical order. Column E shows how many individual siRNAs scored out of the four comprising the pool against each gene, when

www.nature.com/nature

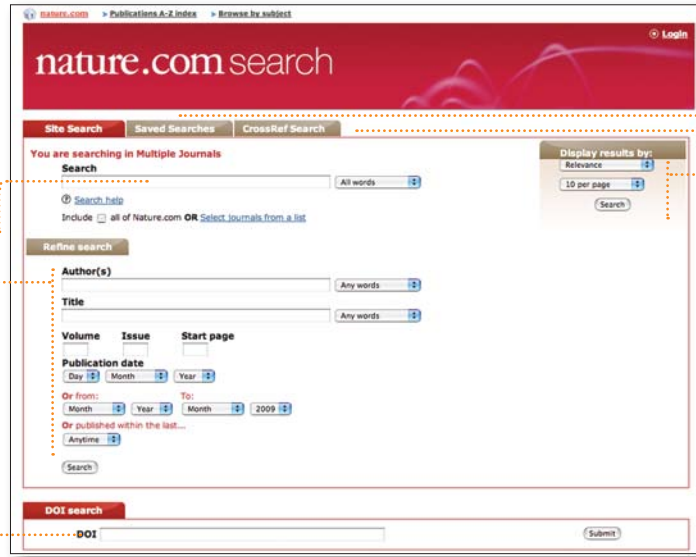
## ¿Busca respuestas?

Encontrar la información correcta en nature.com resulta sencillo e intuitivo. En la esquina superior derecha de las páginas de todas las publicaciones encontrará cuadros de búsqueda. La opción **Advanced search (Búsqueda avanzada)** permite obtener resultados más exactos. La función **Save Search (Guardar búsqueda)** de nature.com permite guardar y volver a ejecutar los criterios de búsqueda, y con lo que obtendrá automáticamente los nuevos resultados.

Realice búsquedas por palabras clave y límitelas a publicaciones específicas.

Limite todavía más las búsquedas por autor, por título del artículo, por fecha, etc.

Efectúe búsquedas por DOI (Identificador de objeto digital)



The screenshot shows the 'nature.com search' page. At the top, there are navigation links for 'Publications A-Z Index' and 'Browse by subject'. The main search area includes a search bar, a 'Search' button, and a 'Display results by: Relevance' dropdown. Below the search bar, there are sections for 'Refine search' with fields for 'Author(s)', 'Title', 'Volume', 'Issue', 'Start page', and 'Publication date'. There are also 'Or from:' and 'Or published within the last...' options. At the bottom, there is a 'DOI search' section with a 'DOI' field and a 'Submit' button.

Seleccione la ficha **Saved Searches (Búsquedas guardadas)** para ver los resultados de su propia lista de búsqueda guardadas. Esto se explica en la captura de pantalla siguiente.

**CrossRef Search (Búsqueda de referencias cruzadas)** permite realizar una búsqueda de texto completo de contenidos de investigación académica entre editoriales.

Seleccione la manera de presentar los resultados

- por relevancia
- por fecha
- por publicación
- por tipo de artículo
- hasta 100 resultados por página

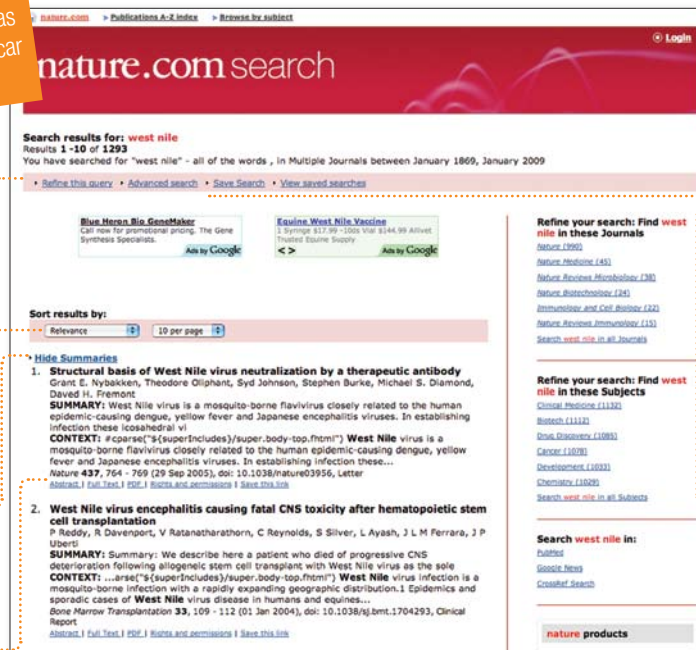
En este ejemplo se realizó la búsqueda de 'West Nile' en todas las publicaciones de NPG y sin especificar ningún intervalo de fechas.

Seleccione estos vínculos para limitar todavía más la búsqueda o iniciar una nueva.

Cambie la presentación de los resultados con listas desplegables.

Oculte el resumen (summary) y el contexto (context) del artículo.

Haga clic en los vínculos para leer el resumen, o bien vaya directamente al artículo completo o a su versión en formato PDF



The screenshot shows the search results for 'west nile'. At the top, it says 'Search results for: west nile' and 'Results 1 - 10 of 1293'. Below this, there are several links for 'Refine this query', 'Advanced search', 'Save Search', and 'View saved searches'. There are also links for 'Blue Moon Rio GeneMator' and 'Equine West Nile Vaccine'. The main content area shows 'Sort results by: Relevance' and '10 per page'. There are two main results listed, each with a 'Hide Summaries' link. The first result is 'Structural basis of West Nile virus neutralization by a therapeutic antibody' by Grant E. Nybakken, Theodore Oliphant, Syd Johnson, Stephen Burke, Michael S. Diamond, David H. Fremont. The second result is 'West Nile virus encephalitis causing fatal CNS toxicity after hematopoietic stem cell transplantation' by P. Appay, R. Davenport, V. Ratanatharathorn, C. Reynolds, S. Silver, L. Ayash, J. L. M. Ferrara, J. P. Uberti. There are also links for 'nature products' and 'nature.com search'.

Si cree que va a realizar nuevas búsquedas utilizando los mismos términos, seleccione **Save Search (Guardar búsqueda)**, y los artículos más recientes serán automáticamente capturados. Podrá modificar los términos de búsqueda en cualquier momento, o especificar que los resultados le sean enviados por correo electrónico a su dirección registrada.

Limite la búsqueda a publicaciones o áreas temáticas específicas.

## Vaya más allá del artículo

**podcasts:** descargue presentaciones de audio gratuitas que destacan lo mejor de la semana científica de Nature y otras publicaciones.

**vídeo:** vea secuencias de vídeo que presentan debates y análisis con científicos cuando comparten sus descubrimientos.

**Y además:** gráficos interactivos, cuestionarios, galerías de vídeo, imágenes, viñetas cómicas y mucho más.

Para enterarse acerca de las funciones más recientes de nature.com visite periódicamente el sitio de las pruebas beta en [www.nature.com/launchpad](http://www.nature.com/launchpad)

**blogs:** haga conocer sus comentarios sobre las noticias del día o temas de discusión más amplios.

**archivos de google earth:** sepa cómo el novedoso uso de programas como Google Earth puede ayudar a los científicos a descubrir y compartir información.

