



## UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

**PROCEDURA PUBBLICA DI SELEZIONE FINALIZZATA AL RECLUTAMENTO DI UN RICERCATORE A TEMPO DETERMINATO DI TIPO B) PRESSO L'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA, DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, RIABILITAZIONE, OFTALMOLOGIA, GENETICA E SCIENZE MATERNO-INFANTILI (DINOGLMI) SETTORE SCIENTIFICO – DISCIPLINARE MED/26 NEUROLOGIA- SETTORE CONCORSUALE 06/D6 D.R. N. 2137 DEL 30.05.2019**

### VERBALE DELLA 2^ SEDUTA

Il giorno **30 ottobre** 2019 alle ore **12:15** presso la Clinica Neurologica del Dinogmi, Largo Paolo Daneo 3, dell'Università degli Studi di Genova, ha luogo la seconda riunione della Commissione giudicatrice della procedura pubblica di selezione di cui al titolo.

I componenti della Commissione, presa visione dell'elenco dei candidati ammessi, n. 1 (uno) dichiarano che non sussistono situazioni di incompatibilità tra di essi o con il concorrente, ai sensi degli art. 51 e 52 del codice di procedura civile.

La Commissione prende atto della documentazione presentata dal candidato e, in modo particolare, dei titoli e delle pubblicazioni che saranno discussi dal medesimo.

Il Presidente ricorda preliminarmente gli adempimenti previsti dall'art. 7 del bando in parola.

In modo particolare fa presente che a seguito della discussione pubblica di cui sopra la Commissione dovrà attribuire un punteggio ai titoli e a ciascuna pubblicazione.

Sono esclusi esami scritti e orali, ad eccezione della prova orale volta ad accertare l'adeguata conoscenza della lingua straniera. Detta prova avviene contestualmente alla discussione dei titoli e delle pubblicazioni.

Sulla base dei punteggi complessivi assegnati, la Commissione individuerà il vincitore.

Il candidato è stato inoltre informato che la mancata presentazione alla convocazione per la discussione dei titoli e delle pubblicazioni sarà considerata esplicita e definitiva manifestazione della volontà di rinunciare alla procedura.

La Commissione procederà, pertanto, alla valutazione dei titoli e delle pubblicazioni limitatamente al candidato che sarà presente alla predetta convocazione.

La Commissione risulta presente al completo e, pertanto, la seduta è valida

L'aula è aperta al pubblico e di capienza idonea ad assicurare la massima partecipazione.

Risulta presente il seguente candidato del quale viene accertata l'identità personale mediante esibizione di documento di identità valido:

**Dott. Matteo Pardini**

Contestualmente alla discussione dei titoli e delle pubblicazioni del candidato viene effettuata la prova orale volta ad accertare l'adeguata conoscenza della lingua straniera, così come previsto nel bando.

Espletate le discussioni con il candidato, sulla base della predeterminazione effettuata durante la prima seduta, la Commissione attribuisce i punteggi ai titoli e a ciascuna pubblicazione di cui all'Allegato B che fa parte integrante del presente verbale.

Sulla base dei punteggi complessivi assegnati, la Commissione, con deliberazione assunta a unanimità, indica vincitore il **Dott. Matteo Pardini**

La seduta è tolta alle ore 12:40

Letto, approvato e sottoscritto seduta stante.

La Commissione

Prof. 

Prof. 

Prof. 



Punteggi attribuiti collegialmente sui titoli e sulla produzione scientifica dei candidati:

Candidato: Dr. Matteo Pardini

Punteggi attribuibili a ciascuna categoria di titoli (fino a un massimo di punti 50):

<b>1</b>	<b>Dottorato di ricerca o equipollenti , ovvero, per i settori interessati, il diploma di specializzazione medica o equivalente, conseguito in Italia o all'estero</b>	<b>Punti 18</b>
----------	--	-----------------

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

- **Dottorato di Ricerca in Neuroscienze** conseguito nell'aprile 2015 presso L'Università degli studi di Genova, dal titolo "*Normal appearing white matter structural alteration in MS: from localized pathology to network abnormalities*"
- **Diploma di specializzazione in Neurologia** presso l'Università degli studi di Genova con votazione 50/50 e lode (marzo 2008-marzo 2013) dal titolo "*Correlati strutturali e funzionali della percezione della fatica nella sclerosi multipla*"

<b>2</b>	<b>Eventuale attività didattica a livello universitario in Italia o all'estero</b>	<b>Punti 1</b>
----------	--	----------------

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

- **Corso di Dottorato in Neuroscienze Università di Genova:**
  - ✓ Partecipazione come Membro al Collegio dei docenti 2016
  - ✓ Docente nei seguenti moduli didattici: Neurodegeneratives diseases-Multiple Sclerosis from bench to bedside and back
  - ✓ Co- Tutor di un dottorando nel XXXIV ciclo
- **Corso di laurea magistrale in Medicina e Chirurgia Università di Genova:**
  - ✓ docente all'interno di un corso integrato di neurologia dal 2017 ad oggi (lezioni frontali ed esercitazioni cliniche in reparto (3 anni)
  - ✓ Esami di profitto
  - ✓ Relatore tesi di laurea
- **Corsi di laurea triennali professioni sanitarie, Università di Genova:**
  - ✓ Responsabile modulo neurologia (pari a 1 CFU) all'interno del C.I "Scienze mediche applicate alla promozione della salute" CdL Assistenza Sanitaria. Dal 2017 ad oggi. (3 anni)
  - ✓ Responsabile modulo "Neurologia II (pari a 2 CFU) all'interno del C.I "Neuroscienze applicate I" CdL Logopedia. Dal 2017 ad oggi. (3 anni)
  - ✓ Co-responsabile modulo "neurologia propedeutica (1 CFU su 2 totali del modulo) all'interno del C.I "Neuroscienze applicate i" CdL Fisioterapia. Dal 2017 ad oggi. (3 anni)
- **Commissioni di Ateneo:**
  - ✓ Membro Commissione Ricerca e Trasferimento Tecnologico di Ateneo dal 2017 ad oggi. (3 anni)

<b>3</b>	<b>Documentata attività di formazione o di ricerca presso qualificati istituti italiani o stranieri</b>	<b>Punti 12</b>
----------	---	-----------------

Il candidato ha frequentato:

- **University College of London Neurological Institute**, Queen Square, Multiple Sclerosis Centre & NMR Unit, London UK, il cui responsabile è stato il Prof. DH Miller, in qualità di:
  - ✓ **Visiting research fellow**( da aprile 2013 a giugno 2015) (3 anni)
  - ✓ **Honorary research assistant** (da giugno 2015 al luglio 2019) (5 anni)
 L'attività di ricerca presso il gruppo del Prof. Miller si è focalizzata sullo sviluppo dei marcatori paraclinici di disabilità nella sclerosi multipla mediante l'uso di tecniche di neuroimmagini multimodali.



- **Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DiNOGMI),** Università di Genova (Direttore GL Mancardi/ A Schenone):
  - ✓ Assegnista di ricerca (maggio 2013- maggio 2015) (3 anni)
  - ✓ Collaboratore di natura coordinata continuativa da giugno 2015 a ottobre 2015) (5 mesi)
  - ✓ Ricercatore T.D. tipo A in Neurologia la cui attività di ricerca si è focalizzata sull'uso di tecniche di neuroimmagini e strumenti neuropsicologici per lo studio dei substrati neurali dei deficit cognitivi in soggetti con sclerosi multipla e nelle malattie neurodegenerative, dal dicembre 2015 ad oggi (4 anni)
- **Cognitive Neuroscience Section del National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Health (NIH) Bethesda,** il cui responsabile è stato il Prof. J. Grafman, in qualità di:
  - ✓ Special volunteer da luglio 2003 a settembre 2003. (3 mesi)
  - ✓ On Line special volunteer da luglio 2008 a ottobre 2012. (5 anni)
- Ha conseguito il **Certificate of Proficiency in English, Cambridge ESOL examination** ( dicembre 2002)

<b>4</b>	<b>Documentata attività in campo clinico relativamente ai settori concorsuali nei quali sono richieste tali specifiche competenze</b>	<b>Punti 4</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Scuola di specializzazione in Neurologia</b> dove il candidato ha svolto attività clinica nei reparti e ambulatori della Clinica Neurologica da marzo 2008 a marzo 2013. (6 anni)</li> <li>• <b>Ospedale Policlinico San Martino,</b> convenzione per attività clinica come ricercatore TD-A con attività clinica nei reparti e ambulatori della Clinica Neurologica; attività di consulenza presso i reparti e il dipartimento di emergenza del Policlinico, dal settembre 2016 ad oggi (4 anni)</li> </ul>	

<b>5</b>	realizzazione di attività progettuale relativamente ai settori concorsuali nei quali è prevista	<b>Punti ----</b>
----------	---	-------------------

Nel SSD oggetto de presente concorso non è previsto tale titolo

<b>6</b>	<b>Organizzazione, direzione e coordinamento di gruppi di ricerca nazionali e internazionali, o partecipazione agli stessi</b>	<b>Punti 8</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vietnam Head Injury Study Phase II-IV</b> in cui ha svolto collaborazione all'analisi dei dati di Neuroimmagini; collaborazione al set-up della batteria neuropsicologica per la fase IV dello studio, da luglio 2008 a ottobre 2012. (5 anni) <b>punteggio 0,5</b></li> <li>• <b>Frontotemporal Dementia and Corticobasal Syndrome NIH cohort,</b> in cui ha svolto una collaborazione all'analisi dei dati cognitivi e di neuroimmagini da luglio 2008 a ottobre 2012. (5 anni) <b>punteggio 0,5</b></li> <li>• <b>Studio Mesenchymal Stem Cell for Multiple Sclerosis (MESEMS),</b> multi centre study, da luglio 2012 ad oggi. (8 anni) <b>punteggio 1</b></li> <li>• <b>European Alzheimer's Disease Consortium /EADC</b> per una collaborazione alla sistematizzazione e all'analisi delle neuroimmagini all'interno dei progetti multi centrici del consorzio, da ottobre 2017 ad oggi (3 anni) <b>punteggio 0,5</b></li> <li>• <b>Personalizing Health care in Multiple Sclerosis</b> using system medicine tools (Sys4MS European Consostium) in cui è stato ed è responsabile locale per il reclutamento e per la valutazione di pazienti, dal dicembre 2018 ad oggi. (1 anno) <b>punteggio 0,5</b></li> <li>• <b>Progetto strategico AIFA Interceptor</b> sulla diagnosi delle forme prodromiche della malattia di Alzheimer per il quale ha svolto e svolge tutt'ora la funzione di responsabile locale per il reclutamento e la supervisine clinica di pazienti, dal 2018 ad oggi. (1 anno) <b>punteggio 0,5</b></li> <li>• <b>Progetto finalizzato Ministero della Salute</b> dal titolo "In vivo assessment of demyelination and remyelination in patients with multiple sclerosis: computational approach to brain and spinal cord amyloid PET" del quale è responsabile locale dal 2018 ad oggi. (1 anno) <b>punteggio 0,5</b></li> </ul> <p>• <b>Il candidato ha ricevuto:</b>  <b>n.2 finanziamenti competitivi come Principal Investigator:</b></p>	



✓ "Curiosity Driven Grant" Università di Genova, Progetto "Trattografia della via nigro-striatale mediante risonanza magnetica pesata in diffusione. Durata 2019-2021

✓ Grant "Roche a supporto delle persone con SM", Progetto "Screening per i deficit cognitivi e comportamentali nei soggetti affetti da SM" Durata 2019-2021

**n.3 finanziamenti competitivi come collaboratore:**

✓ Fondazione Italiana Sclerosi Multipla progetto "In vivo assessment of demyelination and remyelination in patients with Multiple Sclerosis: computational approach to brain and spinal cord amyloid PET" Durata 2019-2021

✓ Ministero della Salute, ricerca finalizzata per il progetto "The impact of motor and cognitive rehabilitation on the dynamic properties of brain structure: towards the individual tailoring of therapeutic intervention in Multiple Sclerosis patients" Durata 2012-2014

✓ Fondazione Italiana Sclerosi Multipla progetto "Hand motor performance as a new quantitative clinical endpoint in MS: longitudinal evaluation in patients with CIS and correlation with accumulation of disability and tissue integrity at MRI" Durata 2012-2015 (totale punti 4)

7	titolarità di brevetti relativamente ai settori concorsuali nei quali è prevista	Punti ----
	Relativamente al SSD MED/26	Punti 1
	Relativamente ai settori affini	Punti 0,5

8	<b>Relatore a congressi e convegni nazionali e internazionali</b>	<b>Punti 5</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Il candidato riporta n. 26 partecipazioni in qualità di relatore a congressi nazionali come primo autore del contributo (x 0,2=5,20)</li><li>• Il candidato riporta n.19 partecipazioni come relatore a congressi internazionali come primo autore del contributo (x 0.4=7,60)</li></ul>	

9	<b>Premi e riconoscimenti nazionali e internazionali per attività di ricerca</b>	<b>Punti 1</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Premio Società Italiana di Neurologia/Novartis 2013</b> per il progetto di ricerca nell'ambito della sclerosi multipla dal titolo "Isolated cognitive relapses in MS" punti <b>0,5</b></li><li>• <b>Guarantors of Brain Travel Award, 2014- 0,5</b> <b>Il candidato nel 2017 ha vinto il premio come Miglior poster (co-autore) Società Italiana Neurologia, non valutato da questa Commissione</b></li></ul>	

10	diploma di specializzazione europea riconosciuto da Board internazionali, relativamente ai settori concorsuali nei quali è prevista	Punti ----
----	---	------------

TOTALI PUNTI (titoli) 49

**Punteggio attribuito alle pubblicazioni scientifiche (fino a un massimo di 50 punti – NUMERO MASSIMO DI PUBBLICAZIONI STABILITO NEL BANDO: 12)**

<b>1</b>	<b>Publicazioni su riviste nazionali e internazionali</b>	<b>Punti 24</b>
----------	---	-----------------

Il candidato è autore e co-autore di n.94 pubblicazioni su riviste internazionali con Impact Factor (I.F) indicizzate su Scopus: **H-index 20; Citazioni n. 1737; I.F. totale 445,2**

Presenta alla valutazione n. 12 pubblicazioni in extenso su riviste internazionali:

1) *FDG-PET patterns associated with underlying pathology in corticobasal syndrome*; Pardini, M., Huey, E.D., Spina, S., Kreisl, W.C., Morbelli, S., Wassermann, E.M., Nobili, F., Ghetti, B., Grafman, J. (2019) *Neurology*, 92 (10), pp. E1121-E1135. **Cited 1 time - I.F 8.7**

**punti 2**

2) *The relationship between cortical lesions and periventricular NAWM abnormalities suggests a shared mechanism of injury in primary-progressive MS*; Pardini, M., Petracca, M., Harel, A., Fleysher, L., Oesingmann, N., Bommarito, G., Fabian, M., Chard, D., Lublin, F., Inglesse, M; (2017) - *NeuroImage: Clinical*, 16, pp. 111-115. **Cited 3 times – I.F.3.9**

**punti 2**

3) *An abnormal periventricular magnetization transfer ratio gradient occurs early in multiple sclerosis*; Brown, J.W.L., \*Pardini, M., Brownlee, W.J., Fernando, K., Samson, R.S., Carrasco, F.P., Ourselin, S., Gandini Wheeler-Kingshott, C.A.M., Miller, D.H., Chard, D.T; (2017) *Brain*, 140 (2), pp. 387-398. **\*shared first authorship; Cited 16 times- I.F. 11.8**

**punti 2**

4) *Relationship of grey and white matter abnormalities with distance from the surface of the brain in multiple sclerosis*; Pardini, M., Sudre, C.H., Prados, F., Yaldizli, O., Sethi, V., Muhlert, N., Samson, R.S., Van De Pavert, S.H., Cardoso, M.J., Ourselin, S., Gandini Wheeler-Kingshott, C.A.M., Miller, D.H., Chard, D.T. (2016) *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87 (11), pp. 1212-1217. **Cited 15 times – I.F. 8.7**

**punti 2**

5) *Motor network efficiency and disability in multiple sclerosis*; Pardini, M., Yaldizli, O., Sethi, V., Muhlert, N., Liu, Z., Samson, R.S., Altmann, D.R., Ron, M.A., Wheeler-Kingshott, C.A.M., Miller, D.H., Chard, D.T. (2015) *Neurology*, 85 (13), pp. 1115-1122. **Cited 19 times- I.F.8.7**

**punti 2**

6) *Magnetization transfer ratio measures in normal-appearing white matter show periventricular gradient abnormalities in multiple sclerosis*; Liu, Z., \*Pardini, M., Yaldizli, Ö., Sethi, V., Muhlert, N., Wheeler-Kingshott, C.A.M., Samson, R.S., Miller, D.H., Chard, D.T. (2015) *Brain*, 138 (5), pp. 1239-1246. **\*shared first authorship; Cited 25 times- I.F.11.8**

**punti 2**

7) *Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis*; Pardini, M., Uccelli, A., Grafman, J., Yaldizli, Ö., Mancardi, G., Roccatagliata, L. (2014) *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85 (9), pp. 1035-1037. **Cited 41 times- I.F. 8.3**

**punti 2**

8) *Cingulum bundle alterations underlie subjective fatigue in multiple sclerosis*; Pardini, M., Bonzano, L., Bergamino, M., Bommarito, G., Feraco, P., Murugavel, A., Bove, M., Bricchetto, G., Uccelli, A., Mancardi, G., Roccatagliata, L. (2015) *Multiple Sclerosis Journal*, 21 (4), pp. 442-447. **Cited 41 times- I.F.5.6**

**punti 2**

9) *Reward responsiveness and fatigue in multiple sclerosis*; Pardini, M., Capello, E., Krueger, F., Mancardi, G., Uccelli, A. (2013) *Multiple Sclerosis Journal*, 19 (2), pp. 233-240. **Cited 16 times- I.F.5.6**

**punti 2**



10) *Prefrontal cortex lesions and MAO-A modulate aggression in penetrating traumatic brain injury*; Pardini, M., Krueger, F., Hodgkinson, C., Raymont, V., Ferrier, C., Goldman, D., Strenziok, M., Guida, S., Grafman, J. (2011) *Neurology*, 76 (12), pp. 1038-1045. Cited 29 times- I.F.8.7

punti 2

11) *Ventromedial prefrontal cortex modulates fatigue after penetrating traumatic brain injury*; Pardini, M., Krueger, F., Raymont, V., Grafman, J. (2010) *Neurology*, 74 (9), pp. 749-754. Cited 34 times- I.F. 8.7

punti 2

12) *Olfactory function in corticobasal syndrome and frontotemporal dementia*; Pardini, M., Huey, E.D., Cavanagh, A.L., Grafman, J. (2009) *Archives of Neurology*, 66 (1), pp. 92-96. Cited 49 times- I.F.12.3

punti 2

2	<b>Monografie</b>	Punti 4
---	-------------------	---------

- Monografia dal titolo: "*Normal appearing white matter structural alteration in MS. from localized pathology to network abnormalities*", aprile 2015, Tesi di Dottorato, Università degli studi di Genova che presenta una buona originalità e una notevole rilevanza scientifica. **punti 2**
- Monografia dal titolo: "*Neurologia di Fazio- Loeb edizione 2019*" all'interno del manuale, stesura in collaborazione con il Prof. Paolo Nichelli delle seguenti sezioni del capitolo "Sindromi cognitive e comportamentali"; "Disturbi della memoria"; "Aprassie"; "Sindromi prefrontali"  
Anche questa monografia presenta una buona originalità e rilevanza scientifica. **punti 2**

3	<b>Interventi a convegni con pubblicazione degli atti</b> Il candidato è intervenuto a innumerevoli congressi nazionali ed internazionali presentando dati originali con pubblicazione finale degli atti	Punti 2
---	---	---------

4	<b>Saggi inseriti in opere collettanee</b>	Punti -----
---	--	-------------

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

5	<b>Abstract</b>	Punti 2
---	-----------------	---------

L'analisi degli abstract mostra l'elevata qualità degli stessi e la congruenza dei contenuti con il profilo del candidato

6	<b>Qualità della produzione scientifica nel suo complesso:</b>	Punti 8
---	--	---------

Valutazione collegiale della Commissione tenuto conto dell'I.F. totale e dell' H-index, così come determinato da Scopus.

Il punteggio è così distribuito:

Punti 1: Impact Factor totale per valori < a 30

Punti 2: Impact Factor totale per valori tra 30 e 90

Punti 4: Impact Factor totale per valori > a 90

Punti 1: H-index per valori < a 6

Punti 2: H-index per valori tra 6 e 12

Punti 4: H-index per valori > a 12

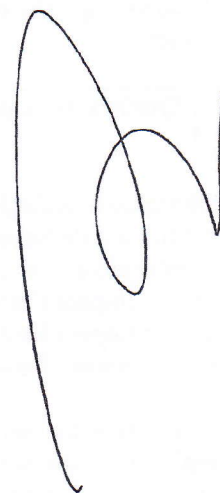
Impact Factor totale del candidato: 445,2- **punti 4**

H-index totale del candidato: 20- **punti 4**

TOTALI PUNTI (produzione scientifica) 49

TOTALI PUNTI (titoli + produzione scientifica) 49+ 40 = 89

Al termine della discussione pubblica dei titoli e della produzione scientifica la Commissione ha accertato l'adeguata conoscenza della lingua inglese, così come previsto nel bando, mediante lettura e traduzione di un testo scientifico attinente al settore, e ha espresso il giudizio di **ottimo**

A large, stylized handwritten signature in blue ink, consisting of a tall vertical stroke on the left and a large loop on the right.A smaller, more complex handwritten signature in blue ink, featuring several loops and a horizontal base.



## Synaptic signaling by nitric oxide

Jay E Brenman and David S Bredt\*

Endogenous nitric oxide (NO) mediates certain aspects of synaptic plasticity and neurotoxicity associated with NMDA-type glutamate receptors. Neuronal NO synthase contains a modular protein-protein interaction motif, termed the PDZ domain, that links the synthase to a synaptic protein complex containing postsynaptic density protein PSD-95 and NMDA receptors. Characterization of this pathway has provided new insights into the role of NO in brain physiology and disease.

### Addresses

Department of Physiology and Program in Biomedical Sciences, University of California at San Francisco, 513 Parnassus Avenue, San Francisco, California 94143-0444, USA  
\*e-mail: bredt@phy.ucsf.edu

Current Opinion in Neurobiology 1997, 7:374-378

<http://biomednet.com/elecref/0959438800700374>

© Current Biology Ltd ISSN 0959-4388

### Abbreviations

Dlg	discs-large
eNOS	endothelial NOS
LTP	long-term potentiation
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
NMDA	N-methyl-D-aspartate
nNOS	neuronal NOS
NO	nitric oxide
NOS	NO synthase
PDZ	PSD-95, Dlg, ZO-1
PSD-95	postsynaptic density protein of 95 kDa
PSD-93	postsynaptic density protein of 93 kDa
ZO-1	zona occludens 1

### Introduction

Nitric oxide (NO) functions as a major endogenous mediator. Although NO was first identified as the endothelium-derived relaxing factor, it is now clear that the brain is the primary source of NO in the body. In the peripheral nervous system, where physiological functions for NO are best characterized, it often acts like a classical neurotransmitter. In the intestine, neuronal NO synthase (nNOS) is concentrated in axonal varicosities in a subset of myenteric neurons [1].  $Ca^{2+}$  influx through N-type channels activates nNOS via calmodulin [2]. NO then diffuses into the adjacent smooth muscle, where it stimulates guanylyl cyclase and elicits relaxation. Mutant mice deficient in nNOS have severe intestinal dysfunction and a hypertrophic stomach [2,3].

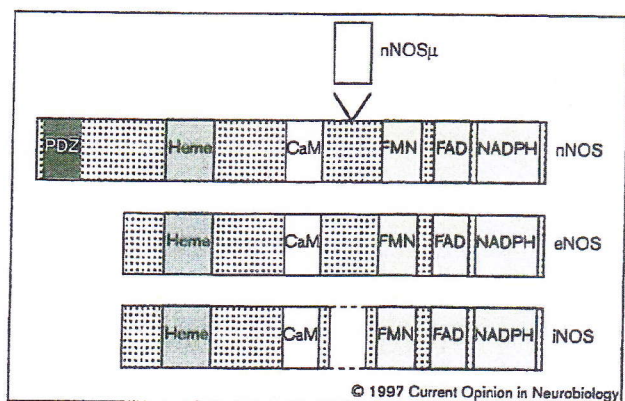
Functions for NO in the CNS remain more elusive. Pharmacological studies with NOS inhibitors initially provided evidence that NO mediates aspects of synaptic plasticity, including hippocampal long-term potentiation (LTP) [4]. NO may influence synaptic efficacy by regulating neurotransmitter release [5]. Whereas physiological

levels of NO serve signaling functions, excess NO causes excitotoxic brain injury. The primary stimulus for NO synthesis in brain is  $Ca^{2+}$  influx through NMDA-type glutamate receptors.

To fundamentally understand NO actions in brain requires identification of the functional connection of NOS with NMDA receptors. This selectivity is mediated, in part, by the compartmentalization of nNOS with NMDA receptors at certain synaptic sites [6]. Synaptic localization is regulated by the amino terminus of nNOS, which encodes a PDZ protein motif [7<sup>\*</sup>] (Figure 1). Recent studies from numerous laboratories indicate that PDZ domains are modular protein motifs implicated in signal transduction in neurons and other cells [8]. Indeed, the PDZ domain of nNOS appears to tether the synthase to protein complexes at the postsynaptic density that contain NMDA receptors.

In this review, we will discuss recent work regarding targeting and function of nNOS at the synapse.

Figure 1



Schematic alignment of the NOS proteins. nNOS has a unique amino-terminal PDZ motif and can be alternatively spliced to yield nNOS $\mu$ . CaM, calmodulin; FMN, flavin adenine mononucleotide; FAD, flavin adenine dinucleotide; iNOS, inducible NOS.

### Nitric oxide and skeletal muscle

Although endogenous NO was originally characterized as a mediator of smooth muscle relaxation, more recent studies have indicated a role for NO in skeletal muscle. nNOS mRNA is expressed at high levels in human skeletal muscle [9], where nNOS mRNA is alternatively spliced, yielding a muscle-specific isoform, nNOS $\mu$  [10]. This isoform contains an additional 102 base pair exon, which is inserted between exons 16 and 17 of nNOS and encodes a 34 amino acid insert between the calmodulin- and flavin adenine mononucleotide (FMN)-binding domains