

랫드 발바닥 염증부위에서 관찰된 zinc 함유 비만세포의 미세구조: 조직화학적 염색을 중심으로

이보예, 김이석, 이법이¹, 이현숙¹,
탁계래², 이영일³, 이정열⁴, 조승묵*
가천의과대학교 해부학과, ¹건국대학교 의과대학 해부학교실,
²건국대학교 의료생명대학 의학공학부, ³단국대학교 의과대학 해부학교실,
⁴한림대학교 의과대학 대학원

Ultrastructures of Zinc-containing Mast Cells Found in the Rat Hindpaw after an Inflammatory Stimuli: Zinc Selenium Autometallography

Boye Lee, Yi Suk Kim, Boeby Lee¹, Hyun Sook Lee¹, Gye-Rae Tak²,
Young Il Lee³, Jeoug Yeol Lee⁴ and Seung Mook Jo*
Department of Anatomy, Gachon Medical School
¹Department of Anatomy, College of Medicine, Konkuk University
²Division of Biomedical Engineering, College of Medicine, Konkuk University
³Department of Anatomy, College of Medicine, Dankook University
⁴Graduate School, College of Medicine, Hallym University
(Received November 30, 2006; Accepted December 14, 2006)

ABSTRACT

Mast cells (MCs) are granulated cells that play a pivotal role in allergic reaction and inflammation. The granules of mast cells are known to be rich in zinc (Zn).

Male Sprague-Dawley rats were used. We injected 200 μ L of complete Freund's adjuvant (CFA) subcutaneously in the dorsal aspect of one hindpaw. Finally, zinc selenium autometallography (AMG) was done by Danscher's method. The present study showed the ultrastructures of zinc-containing mast cells found in inflammatory area following an complete freund's adjuvant (CFA) inoculation into the rat hindpaw.

At light microscopic level, mast cells were round or oval, at average 12 μ m in diameter, with many filopodia extending from the cell surface. Because the rather small and spherical nucleus was centrally placed; it was frequently obscured by the cytoplasmic granules, it sometimes could not be seen. Mast cells were distributed chiefly in the vicinity of small blood vessels. In most preparation many mast cells were ruptured and their granules escaped into the surrounding tissue.

본 연구는 한국과학재단 특정기초연구(R01-2006-000-11131-0)지원으로 일부 수행되었음.

* Correspondence should be addressed to Dr. Seung Mook Jo, Department of Anatomy, Gachon Medicine and Science University, 1198, Kuwol-Dong Namdong-Gu, Incheon 405-760, Korea. Ph.: (032) 460-2159, FAX: (032) 460-3824, E-mail: josm@gachon.ac.kr

In electron micrographs, The secretory granules were at average 0.5 μm in diameter and were limited by a membrane. The cell surface contained numerous microvilli and folds. Their interior was heterogenous in appearance. The nucleus was surrounded by large numbers of prominent vesicles and a well developed Golgi apparatus, but scant endoplasmic reticulum.

Keywords : CFA, AMG, Zinc, Pain, Mast cells, Hindpaw, Rat

서 론

Zinc는 인체 내 0.02% 정도 존재하는 미량의 필수 원소로서 (Mills, 1987), 300여 종 효소기능에 필요할 뿐만 아니라, 세포사이에서 항상성 유지에 관여한다 (Vallee & Falchuk, 1993).

Zinc의 경우 금속단백질 (metallothioneins)과 강한 친화력을 가지는데 zinc-bound MT는 염증반응 및 산화작용 (antioxidation)에 중요하게 작용한다. 따라서 zinc가 결핍되었을 경우 만성 염증상태가 지속되는 것이 일반적인 현상이며, 성장지연, 면역결핍, 신경세포의 미분화 등의 원인으로 작용하게 된다 (Kabu et al., 2006).

또한 zinc는 중추신경계통 중에서도 해마복합체 및 후각망울 등 끝뇌 (telencephalon)에서 기원한 특정 신경 부위에 집중되어 있기 때문에 이들을 일명 zinc-enriched (ZEN) 신경계통으로 일컫는다 (Jo et al., 2000). 이들 신경부위에서 zinc는 주로 신경조절물질 (neuromodulator)로 gamma aminobutyric acid (GABA), glycine, NMDA receptor channels에 작용한다 (Kaneda et al., 2000).

초기 면역 및 염증반응에서는 비만세포는 매우 중요한 기능을 영위한다. 비만세포의 세포막에는 IgE 수용체가 존재하기 때문에 외부 항원을 인식하고 histamine과 β -hexosaminidase 등을 분비한다 (Holgate & Church, 1992). 또한 신경 손상부위에 존재하는 비만세포는 말초신경과 뉴런을 활성화하는 쪽으로 자극한다 (Metcalf et al., 1997). 뿐만 아니라 탈과립 (degranulation)된 비만세포는 통각수용 (nociceptor)에 직접 작용하여 통각과민 (hyperalgesia)를 감소시키고, 염증반응 (inflammatory cascade)을 자극함으로써 염증부위를 확장시키는 역할도 한다 (Rueff & Dray, 1993).

다양한 염증성 실험모델 동물의 간 (liver) 조직 또는 혈장 (plasma)내 zinc의 변화를 분석한 결과를 보면, 그 양이 유의한 수준으로 증가되어 zinc가 항염효과 (anti-inflammatory effects)를 갖는 것으로 알려져 있지만, 그 정확한 기전이나 기능에 관하여 아직 밝혀져 있지 않다 (Ferrer & Moreno, 1992).

포유동물의 비만세포내 과립에는 zinc가 풍부하다는 것은 이미 오래전에 알려졌지만 (Gustafson, 1967; Danscher, 1981), 이들 zinc 역할에 대해서는 비만세포의 성숙과정과 관련이 있을 것이라는 추측이 있을 뿐 (Belanger, 1978), 정확한 기능에 관하여 알려져 있지 않다. 본 연구자들은 장내분세포의 일종인 Paneth cell의 과립에 고농도의 zinc가 함유되어 있으며, 이들 과립은 체내 과량의 zinc가 축적되지 않도록 항상성유지에 중요한 역할을 한다고 보고한 바 있다 (조 등, 2000).

CFA는 NGF나 interleukin- 1β 의 수치를 증가시킴으로써 염증을 유발하는 물질로 잘 알려져 있으며 (Liu et al., 1999), 본 연구자들은 이러한 CFA를 이용하여 랫드 통증모델을 확립하고, 이들 동물의 척수 및 척수 신경절내 zinc의 변화에 관하여 보고하였다 (이 등, 2005).

본 연구에서는 이상의 연구보고에 근거하여, 이미 확립된 CFA 염증성 통증모델 랫드에서 말초조직, 특히 발바닥 염증부위에서 비만세포의 분포 및 미세구조를 관찰하고자 한다.

재료 및 방법

1. CFA 투여 및 실험군 배정

본 연구에서 사용된 실험동물로는 Sprague-Dawley 계통의 10주령 흰쥐 (270 ~ 290 g)를 사용하였으며,

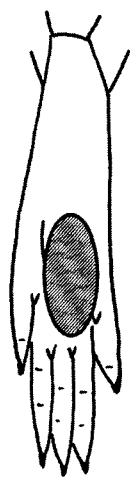


Fig. 1. Schematic drawing of the rat left-side hindpaw. Shaded area indicates the site of CFA-inoculation, subcutaneously.

pentobarbital (30 mg/kg)을 마취제로 사용하였다. 약물 투여는 30-gauge 주사바늘과 1 mL 주사기를 이용하여, 흰쥐의 왼쪽 발바닥 피하층에 CFA액 200 μ L를 1회 주입한 후 1일, 3일 및 2주 실험군 등으로 구분하였으며, 각 실험군에 5마리씩 배정하였다. CFA는 오일과 식염수를 같은 비율로 섞은 유동성 용액의 단위용적 (1 mL)에 mycobacterium 0.5 mg이 포함되어 있다. 대조군의 실험동물에는 실험군과 같은 방법으로 하되 CFA대신 생리식염수로 대용하였다.

2. 조직처리

통증반응검사가 끝난 흰쥐는 ether로 알게 마취시킨 후 sodium selenite (20 mg/kg, i.p.)를 복강에 주사하고 1시간 동안 방치한 후에 pentobarbital (30 mg/kg)로 깊게 마취한 후 3% glutaraldehyde (GA) 액으로 관류 고정시키며, 동물을 희생시켰다. 랫드의 발바닥 가운데 부위를 근육층이 나타날 때까지 피하층과 붙여서 떼어 냈다 (Fig. 1). 광학현미경 관찰을 위해서는 30% sucrose용액에 가라앉을 때까지 담가두었다가, 30 μ m 두께의 냉동절편을 만들어, 젤라틴이 발라진 슬라이드 위에 올리고, 실온에서 약 10분간 말린 후 AMG염색을 시작할 때까지 냉장고에 보관하였다. 광학현미경용 조직표본은 toluidine blue로 대조염색하였다. 한편 전

자현미경 관찰을 위한 조직은 전자현미경용 고정액으로 추가고정을 시행한 후, sucrose용액에 담그는 대신 바로 vibratome으로 100 μ m 두께의 절편을 만든 후 AMG염색을 시작할 때까지 인산완충액 (PBS)에 담가 두었다.

3. 조직화학적 염색 (AMG^{ZnSe})

AMG법을 간단히 요약하면, 몇가지 화학물질의 일정한 혼합비율로 만들어진 AMG developer가 준비되어야 한다. 유리병에 조직절편이 부착된 유리슬라이드를 끼워 놓고, 준비된 Developer를 실온에서 들이 붓고는 가볍게 흔들어 준다. 이어서 Jar를 26°C로 유지

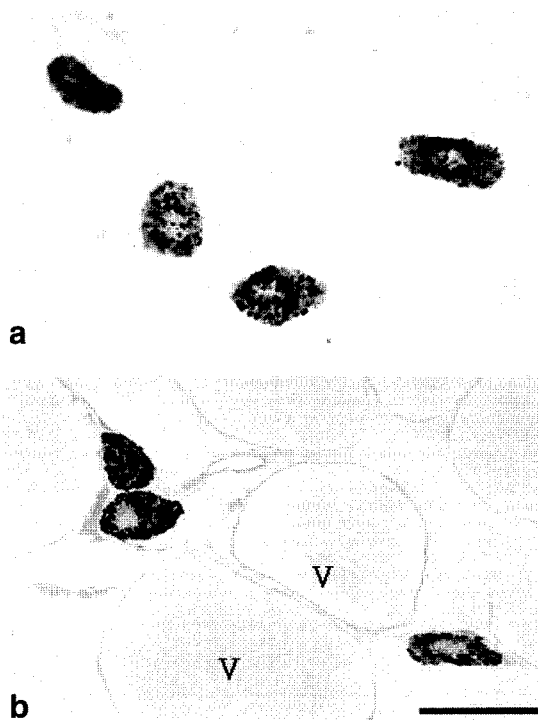


Fig. 2. Photomicrographs taken from 2 μ m-thick epon sections stained by AMG at 1d (a) and 3d (b) after CFA inoculation in the rat hindpaw. These sections are counterstained by toluidine blue. Four mast cells appear with their conspicuous granules in a. Note much higher density of AMG stainity in three mast cells, and dilated vessel-like structures (v) in b. a & b are the same magnification. Scale bar: 20 μ m.

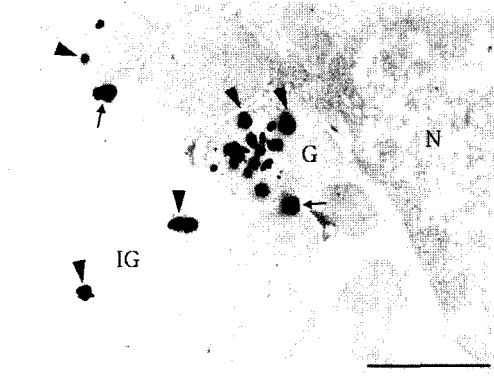


Fig. 3. Electron micrograph of a zinc-containing mast cell found control rat hindpaw treated with saline. Granules show a little different electron density, with characteristic scroll-like structures within some granules. AMG silver grains (precipitates) is exclusively located in the granules (arrowheads), a few is confined within the cytosol (arrows). Note that much higher concentration of the AMG grains are found in darker and smaller granules, suggesting the fact that mature granules (G) are electron-dense and appear dark than the immature granule (IG). N: nucleus. Scale bar indicate 500 nm.

되며, 어둡게 밀폐된 흔들물통(Shaking water bath)에 옮겨 60분간 기다린다. 그 후 Jar를 꺼내어 Developer를 따라 내고 40°C 수돗물로 몇 차례 행군다. 그 후 알코올과 자일렌 등을 이용한 탈수과정 및 청명과정을 거쳐 반영구적인 광학현미경 조직표본을 완성하였다.

이어서 전자현미경적 절편을 만들기 위해 일반적인 전자현미경 포매과정을 거쳐, Ultramicrotome에서 2 mm 두께의 semithin section을 만들어 광학현미경으로 관찰하고, 필요한 부위를 찾아 100 nm의 thin section을 만들어 우라닐과 납을 이용한 이중염색을 시행한 후 전자현미경(Philips 208 TEM, The Netherlands)으로 관찰하였다.

결 과

1. 조직의 염증반응 및 통증반응검사

실험동물의 발바닥에 CFA를 투여한 후 1일에 이미 강한 고통을 수반하는 염증반응이 유도되었다. 즉, 중

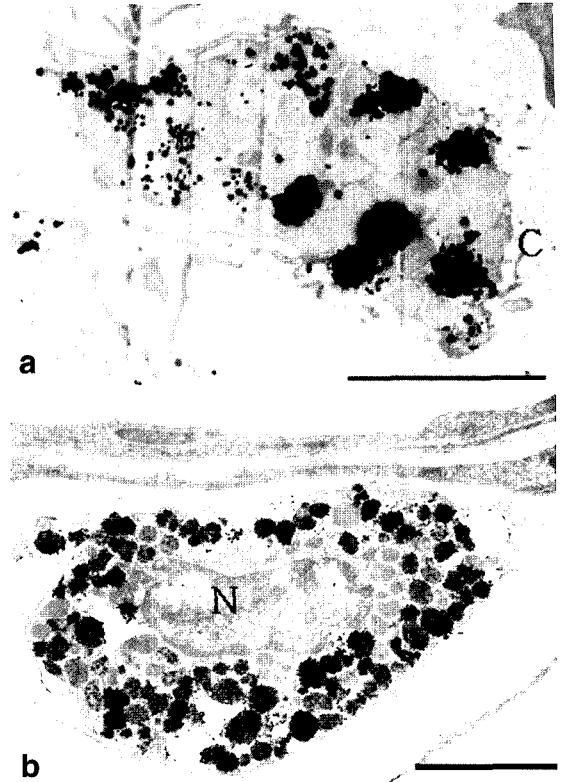


Fig. 4. Electron micrographs showing zinc-containing mast cells at 1d (a) and 3d (b) after CFA inoculation into rat hindpaw. 4b show a mast cell containing lots of granule characterized with markedly differences in AMG stainity. In contrast, b show most granules are darkly stained by AMG. Abbreviation: C, collagen fibriles; N, nucleus. Scale bars indicate 5 μ m in a & b.

창(swelling)이 시작되고, 발적(redness)이 뚜렷하였으며, 발바닥을 바닥에 제대로 대고 걷지 못하였다. 그리고 염증의 정도를 비교하기 위해 발등에서 발바닥간의 두께를 측정한 결과 CFA투여 전(평균 4.9 mm)에 비하여 투여 후 3일(평균 9.5 mm)에 이르면 거의 2배가 되었고, 그 후 점차 종창이 가라앉아 실험 2주에 이르면 부종이 약 1.5배로 가라앉았다.

2. 광학현미경 소견

광학현미경으로 관찰된 zinc함유 비만세포는 AMG 염색에 의한 흑갈색을 띠는 과립이 세포질을 채우고 있었다. 비만세포는 주로 피하층에 국한되어 있었으며,

대부분 난원형을 띠었고, 크기는 장경 기준 10~15 μm 의 범위에 들었다. 대부분의 비만세포는 피하조직의 혈관 주변에 분포하고 있었으나, 소수의 세포는 진피층에 위치하였으며, 많은 세포의 경우 세포막이 파괴되어 과립이 주위조직으로 퍼져 관찰되었다. 일부 비만세포에서는 세포질내 과립의 염색성에 매우 증가되어, 간혹 세포의 외형이 구분되지 않을 만큼 진하게 염색되었다(Fig. 2).

3. 전자현미경 소견

전자현미경으로 관찰된 대조군의 zinc함유 비만세포는 불규칙한 외형을 띠었으며, 표면에는 작은 돌기들이 관찰되었다. AMG 염색에 따른 은입자(silver grains)가 세포질내 과립에 국한되었으며, 다양한 전자밀도의 이질성(heterogenous) 기질로 구성되어 있었으며, 경계막으로 싸여 있었다. 과립의 크기는 0.3~2.0 μm 의 범위로 그 크기가 다양하였다(Fig. 3). 세포질내 세포소기관 중에서 특히 골지 복합체가 잘 발달되어 있었으며, 형질내세망과 사립체는 비교적 적게 가지고 있었다. 이들 세포의 핵은 비교적 작고 둥글고, 세포의 중심부에 위치하였으며, 이질염색질로 이루어져 있었다(Fig. 4).

고 찰

Zinc(Zn, 아연)는 필수영양소이며, 부족할 시에는 성장장애 및 신경조직의 변성이 초래되며, 면역결핍증세가 동반된다는 사실은 주지의 사실이나, 아직까지 정확한 역할이나 그 기전에 관하여 논란의 대상이다. 본 연구자들은 여러 가지 세포군에서 Zn의 존재여부와 그 특징에 관하여 보고한 바 있다(조 등, 2000; 이 등, 2005).

한편 많은 연구자에 의해 염증반응에서 중요한 역할을 담당하는 비만세포의 분비과립내 고농도의 Zn가 들어 있음(Gustafson, 1967; Danscher et al., 1980)과 이들의 역할이 주로 탈과립과 관련있다(Belanger, 1978; Marone et al., 1986; Holgate & Church, 1992)고 밝혀진 바 있다. 더욱이 최근 들어 Zn가 염증반응에 관여하는 세포사멸을 억제함으로써 면역반응을 조절

한다는 사실이 발표되어졌다(Ho et al., 2004; Kabu et al., 2006). Zn가 부족할 시에는 비만세포의 수가 증가하거나, 세포의 크기와 모양이 바뀌어 따라서 Zn와 비만세포의 세포활성과는 매우 밀접한 관련이 있음을 시사한다(Belanger, 1978; Stoncius et al., 1985).

비만세포는 1877년 에르리히가 의과 대학생 시절에 결합조직에서 염기성 염료에 특징적으로 염색되는 과립을 가진 세포를 처음 발견함으로써, 알려지게 되었다. 광학현미경용 조직표본에서는 세포막이 파괴되어 과립이 주위조직에 퍼져 있는 소견이 흔히 관찰되는 데, 이와 같은 현상은 조직을 수성 고정액으로 처리하거나 또는 부적당한 표본제작 과정으로 인하여 세포막이 파열되고 과립이 세포막 밖으로 빠져 나갔기 때문이다.

저배율로 보면 상당히 많은 비만 세포들이 적자색(이염성, metachromsia) 또는 청색으로 염색되었다. 고배율로 비만세포를 보면 굵은 과립들이 세포 안을 꼭 메우고 핵이 보이지 않을 정도로 많았으며 가끔 과립이 세포 밖으로 빠져나와 있었다.

비만세포의 분비과립에는 히스타민, 헤파린, 세로토닌 등이 들어있으며, 이들 물질은 혈관과 평활근육에 작용하고, 결합조직 기질의 구성과 정도를 조절하여 혈관과 결합조직 사이의 적절한 관계를 유지시킨다. 세로토닌의 경우 쥐와 생쥐의 비만세포에서만 증명되었으며, 사람의 경우에는 분비하지 않는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서 전자현미경으로 관찰된 비만세포의 표면에 작은 돌기들-작은 주름이나 미세용모-이 많이 보이고, 골지복합체가 잘 발달 되어 있으나, 형질내세망과 사립체는 비교적 적다. 과립은 분명한 경계막으로 싸여 있으며, 내부구조는 동물의 종에 따라 상이한데, 쥐 종류에서는 미세 과립 모양인데 비하여 사람의 것은 총판 모양으로 보이고, 사람의 분비 과립의 속은 비교적 높은 전자 밀도의 기질로 차 있는 반면, 흰쥐의 분비 과립의 속은 낮은 전자 밀도를 보이는 동질성 기질로 차있다.

CFA는 면역강화제로 사용되는 광유에 유화된 항원 용액을 말한다. 이들의 이름은 헝가리 태생의 미국 면역학자인 Jules T. Freund (1890~1960)의 이름을 딴 것으로, 비활성화 및 건조처리된 결핵균(Mycobacteri-

um tuberculosis)으로 구성되어 있다. 다른 형태는 FIA로 불리며 같은 보조제이지만 마이코박테리아의 항원 성분은 포함하지 않는다.

본 연구에서 염증성 통증모델을 만들기 위해서 흰 쥐의 발바닥의 피하층(s.c)에 주입한 CFA는 주로 세포매개 면역의 자극에 효과적이어서 특정 면역글로불린의 생산을 강화하기 위해 사용된다. 그러나 CFA는 세포독성이 매우 강하고, 조직손상의 위험이 있어 진 피내주사의 경우 피부 궤양 및 괴사가 유발될 수 있고, 근육주사의 경우에는 영구적인 근육 손상을 가져올 수 있으며, 정맥내주사(iv)에서는 지질색전증(fat embolism)의 원인이 되기도 하여 동물실험에서도 신중한 선택이 필요하다(Ingiliss et al., 2005).

최근 들어 척수신경결찰을 기본으로 하는 신경병성 통증모델에서 중추신경계통내 통증인식 및 조절기능의 중심인 시상(thalamus)의 특정 신경부위에서 비만세포의 변화에 관하여 보고 된 바 있다(Taiwo et al., 2005). 이들의 보고에 따르면 척수신경결찰 후 수 일 내에 반대쪽 시상에서 비만세포가 유의한 수준으로 증가되며, 가쪽과 안쪽 무릎핵 (posterior and lateral geniculate nuclei)에 넓게 분포하는 양상을 보였다. 이것은 비만세포가 nociceptive signal에 따른 신경병성 통증기전과 관계가 있다는 결과를 보여 준다.

본 연구의 결과와 과거 연구자들의 연구보고를 종합하여 볼 때 비만세포의 분비과립에서 있는 Zn는 통증의 발달, 유지, 회복기전에 관련되어 있음을 시사한다.

참 고 문 헌

- Lee B, Jun G, Kim YS, Lee B, Lee YI, Kim DJ, Jo SM: Alteration of ionic zinc distribution in rat spinal ganglion by inflammatory pain stimulus: Autometallography. *The Korean J Anat* 38 : 561-566, 2005.
- Jo SM, Kim SJ, Park SK, Kang TC, Won MH: Do paneth cells regulate the zinc body burden? *Korean J Electron Microscopy* 30 : 357-365, 2000.
- Belanger LF: The influence of zinc-deprivation on the mast cell population the bone marrow and other tissues. *J Nutr* 108 : 1315-1321, 1978.
- Danscher G: Histochemical demonstration of Heavy metals: A revised version of the sulphide silver method suitable for both light and electron microscopy. *Histochemistry* 71 : 1-16, 1981.
- Danscher G, Obel J, Thorlacius-Ussing O: Electron microscopic demonstration of metals in rat mast cell: A cytochemical study based on an improved sulphide silver method. *Histochemistry* 66 : 293-300, 1980.
- Ferrer X, Moreno JJ: Effects of copper, iron and zinc on edema formation induced by phospholipase A₂. *Comp Biochem Physiol C* 102 : 325-327, 1992.
- Gustafson G: Heavy metals in rat mast cell granules. *Lab Invest* 17 : 588, 1967.
- Ho LH, Ruffin RE, Murgia C, Li L, Krilis SA, Zaleski PD: Labile zinc and zinc transporter ZnT4 in mast cell granules: role in regulation of caspase activation and NF-kappaB translocation. *J Immunol* 172 : 7750-7760, 2004.
- Holgate S, Church M: The mast cell. *Br Med Bull* 48 : 40, 1992.
- Ingiliss JJ, Nissim A, Lees DM, Hunt SP, Chernajovsky Y, Kidd BL: The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 7 : R807-816, 2005.
- Jo SM, Danscher G, Schroder HD, Won MH, Cole TB: Zinc-enriched (ZEN) terminals in mouse spinal cord: immunohistochemistry and autometallography. *Brain Res* 870 : 163-169, 2000.
- Jo SM, Kim SJ, Park SK, Kang TC, Won MH: Do paneth cells regulate the zinc body burden? *J Electron microscopy* 30 : 357-365, 2000.
- Kabu K, Yamasaki S, Kamimura D, Ito Y, Hasegawa A, Suto E, Kitamura H, Nishida K, Hirano T: Zinc is required for FcepsilonRI-mediated mast cell activation. *J Immunol* 177 : 1296-1235, 2006.
- Kaneda M, Andrasfalvy B, Kaneko A: Modulation by Zn²⁺ of GABA responses in bipolar cells of the mouse retina. *Vis Neurosci* 17 : 273-281, 2000.
- Liu T, Walker JS, Tracey DJ: Zinc alleviates thermal hyperalgesia due to partial nerve injury. *Neuroreport* 10 : 1619-1623, 1999.
- Marone G, Columbo M, de Paulis A, Cirillo R, Giugliano R, Condorelli M: Physiological concentrations of zinc inhibit the release of histamine from human basophils and lung mast cells. *Agents Actions* 18 : 103-106, 1986.
- Metcalfe D, Bram D, Mekori Y: Mast cells. *Physiol Rev* 77 :

- 1033, 1997.
- Mills CF: Biochemical and physiological indicators of mineral status in animals: copper, cobalt and zinc. *J Anim Sci* 65 : 1702-1711, 1987.
- Rueff A, Dray A : Pharmacological characterization of the effects of 5-hydroxytryptamine and different prostaglandins on peripheral sensory neurons in vitro. *Agents Actions* 38 : C13-15, 1993.
- Stoncius LV, Ashrafi SH, Meyer J: Ultrastructure of mast cells in the hyperplastic buccal mucosa of the zinc-deficient rat. *J Oral Pathol* 14 : 375-382, 1985.
- Taiwo OB, Kovacs KJ, Sun Y, Larson AA: Unilateral spinal nerve ligation leads to an asymmetrical distribution of mast cells in the thalamus of female but not male mice. *Brain* 114 : 131-140, 2005.
- Vallee BL, Falchuk KH: The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 73 : 79-118, 1993.

< 국문초록 >

본 연구에서는 흰쥐 발바닥에 complete Freund's adjuvant (CFA)를 투여한 후 염증부위에서 관찰되는 비만세포의 분포양상 및 미세구조를 zinc selenium autometallography (AMG^{ZnSe})로 염색한 후 광학 및 전자현미경으로 관찰하였다. 광학현미경으로 관찰된 CFA투여에 의한 염증성 반응은 피하층에 국한되어 있었으며, zinc함유 비만세포는 비만세포는 주로 피하조직의 혈관 주변에 분포하고 있었다. AMG 염색에 의한 흑갈색을 띠는 과립이 세포질을 채우고 있었으며, 많은 비만세포의 경우 세포막이 파괴되어 과립이 주위조직으로 퍼져 관찰되었다.

전자현미경으로 관찰된 zinc함유 비만세포는 불규칙한 외형을 띠었으며, 표면에는 작은 돌기들이 관찰되었다. AMG 염색에 따른 은입자(silver grains)가 세포질내 과립에 국한되었으며, 높은 전자 밀도의 동질성 기질로 구성되어 있었으며, 경계막으로 싸여 있었다. 세포질내 세포소기관 중에서 특히 골지 복합체가 잘 발달 되어 있었으며, 형질내세망과 사립체는 비교적 적게 가지고 있었다. 이들 세포의 핵은 비교적 작고 둥글고, 세포의 중심부에 위치하였으며, 이질염색질로 이루어져 있었다.