

Estudo de modelo matemático do comportamento oscilatório em processos contínuos de fermentação alcoólica com *Zymomonas mobilis*

ISSN
1809-9475

*Study on mathematical modelling of oscillatory behavior in a continuous alcoholic fermentation process using *Zymomonas mobilis**

Artigo
Original

Bruno Chaboli Gambarato^{1,2}
Samuel Conceição de Oliveira³

Original
Paper

Recebido em
03/2014

Aprovado em
04/2014

Palavras-chave

Modelagem
Fermentação Alcoólica
Comportamento
Oscilatório

Resumo

Neste trabalho, foi estudado o modelo matemático oscilatório proposto por Daugulis et al. (1997) referente a um processo contínuo de fermentação alcoólica, de modo a compreender sua estrutura, variáveis, fenômenos e hipóteses postuladas. O estudo foi realizado de modo a compreender como os mecanismos de inibição por produto e substrato, e como os mecanismos adaptativos do microrganismo são levados em consideração no modelo, resultando no comportamento oscilatório desejado. Por fim, foram realizadas simulações com perturbações do tipo degrau na taxa de diluição e na concentração de substrato na alimentação, de modo a extrapolar o comportamento do modelo.

Abstract

In this work, the mathematical model developed by Daugulis et al. (1997) to explain the oscillatory behavior in a continuous fermentation process was studied, in order to understand its structure, variables, phenomena and postulated hypothesis. The study was carried out in order to understand the way that inhibition for product and substrate, and the adaptation mechanisms are considered in modeling, resulting in the intended oscillatory behavior. Finally, simulations with step perturbations in dilution rate and feed substrate have been made, in order to surpass the behavior of the model.

Keywords

Modeling
Alcoholic
Fermentation
Oscillatory Behavior

1 Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA - Cursos de Engenharia Civil e Engenharia Ambiental.

2 Departamento de Biotecnologia – Escola de Engenharia de Lorena – USP - bruno.gambarato@foa.org.br

3 Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara - UNESP - samueloliveira@fcar.unesp.br

1. Introdução

O estudo do comportamento dinâmico de sistemas microbianos é um requisito necessário para o estabelecimento e manutenção do estado estacionário de processos industriais contínuos, pois estes processos nunca estão livres de flutuações nas variáveis de entrada (Oliveira, 2000).

A análise do comportamento dinâmico de um cultivo contínuo de microrganismos envolve necessariamente a observação da resposta transiente das variáveis dependentes (concentrações de biomassa, de substrato residual e de produto) quando as variáveis independentes (taxa de diluição, concentração de substrato na alimentação, etc.) são perturbadas a partir de um estado estacionário ou quando da partida desses processos (Ferraz e Rodrigues, 2011). As perturbações podem ser do tipo degrau, rampa, pulso, onda senoidal ou quadrada. Entretanto, a maioria dos trabalhos publicados tem investigado o comportamento dinâmico de culturas contínuas, resultante de perturbações do tipo degrau na taxa de diluição (Bai *et al*, 2008; Phisalaphong *et al*, 2006; Comberbach *et al*, 1987; Bailey e Ollis, 1986).

Tradicionalmente, os processos fermentativos são modelados por meio de equações de balanço material e energético, juntamente com equações de taxas específicas de crescimento microbiano, consumo de substrato e formação de produto. Enquanto que as equações de balanço material e energético são razoavelmente fáceis de serem desenvolvidas, a complexidade e a não-linearidade dos mecanismos de crescimento microbiano fazem com que as taxas específicas sejam normalmente descritas por equações empíricas, as quais são formuladas a partir de um extenso trabalho de coleta de dados e posterior tratamento matemático (Bonomi e Schmidell, 2001).

Os modelos cinéticos de processos fermentativos podem ser classificados, quanto ao número de componentes usados na representação celular, em modelos estruturados e não estruturados. Nos modelos não estruturados, o material celular é representado por apenas uma variável, que pode ser, por exemplo, a massa celular ou o número de células, sem considerar variações de componentes intracelulares, ou usar tais variações na previsão do comportamento cinético do processo. Nos modelos estru-

turados, as células são descritas com maiores detalhes, considerando, por exemplo, componentes intracelulares, permitindo descrever o estado das células e sua adaptação às mudanças do meio ambiente (Bonomi e Schmidell, 2001).

A utilização de *Zymomonas mobilis* na fermentação alcoólica de hexoses e pentoses tem despertado interesse biotecnológico em pesquisadores e produtores há mais de 20 anos. Isso porque a produção de etanol por essa bactéria se dá pela via metabólica Entner-Doudoroff e produz bons resultados de rendimento (Agrawal *et al*, 2011). Nos últimos anos, o genoma dessa bactéria foi sequenciado por Seo *et al* (2005), aumentando o interesse científico e tecnológico no desenvolvimento de processos de geração de etanol utilizando *Zymomonas mobilis* (Tao *et al*, 2005; Rogers *et al*, 2007). Recentemente, duas patentes de processos industriais aplicando essa bactéria em processos fermentativos foram concedidas (Chen e Agrawal, 2012; Chen *et al*, 2009).

Um fato observado em fermentações alcoólicas contínuas utilizando *Zymomonas mobilis* é a ocorrência peculiar de oscilações nas concentrações de substrato, biomassa e produto sob certas condições de fermentação (McLellan *et al*, 1999; Bruce *et al*, 1991; Ghommidh *et al*, 1989). Mais especificamente, há períodos em que a produção de etanol diminui e, conseqüentemente, há um aumento de substrato residual, resultando em perdas não aceitáveis para o processo. Tal comportamento oscilatório foi verificado em trabalhos envolvendo fermentação alcoólica por *Saccharomyces cerevisiae* (Perego Jr, 1979) e no processo de produção de reuterina por *Lactobacillus reuteri* (Rash *et al*, 2008). Foi proposto que, no caso da fermentação alcoólica, essas oscilações estariam ligadas ao efeito inibitório do etanol, que agiria alterando a composição e a fluidez da membrana, inibindo, dessa maneira, reações enzimáticas importantes como o transporte mediado e sínteses metabólicas (Ceccato-Antonini, 2010).

Ghommidh *et al* (1989) modelaram o comportamento oscilatório de *Zymomonas mobilis* em cultura contínua, considerando o efeito inibitório do etanol como causador das oscilações e segregando a população microbiana em três grupos distintos: células viáveis, células não-viáveis (capazes de produzir etanol, mas incapazes de se reproduzirem), e células mortas.

Segundo Jarzebski (1992), embora haja evidentes diferenças entre os diversos processos de fermentação alcoólica, uma característica comum que, aparentemente, não tem sido considerada nas descrições teóricas de tais processos, é o fato de oscilações ocorrerem quando concentrações de substrato na alimentação S_0 , e consequentemente de substrato residual S , são suficientemente altas enquanto que para valores mais baixos de S_0 , e portanto de S , os sistemas tendem ao estado estacionário.

Baseado nessas observações, Jarzebski (1992) propôs algumas modificações no modelo desenvolvido por Ghommidh *et al* (1989), incorporando a este modelo a hipótese de as oscilações dependerem tanto da inibição causada pelo etanol, quanto da inibição causada pelo substrato. As simulações deste modelo obtiveram êxito na descrição dos dados experimentais considerados

Daugulis *et al* (1997) propuseram um modelo em que o tempo de resposta metabólica do microrganismo é considerado. Isso foi feito introduzindo-se um fator na equação da velocidade específica de crescimento, o qual incorpora os mecanismos adaptativos da célula, ponderando a taxa de crescimento de acordo com o tempo de adaptação à inibição pelo etanol. Por considerar diversos efeitos combinados de inibição, tal modelo pode ser considerado mais completo, descrevendo melhor os mecanismos adaptativos da célula microbiana.

Neste trabalho, o modelo matemático proposto por Daugulis *et al* (1997) foi estudado com o objetivo de melhor entender o comportamento oscilatório observado em processos contínuos de fermentação alcoólica com *Zymomonas mobilis*. O estudo consistiu na análise da estrutura, variáveis, parâmetros, fenômenos e hipóteses do modelo, seguida de simulações computacionais envolvendo variações na taxa de diluição e na concentração de substrato na alimentação.

2. Descrição do Modelo de Daugulis *et al* (1997)

Baseados em trabalhos anteriores (Li *et al*, 1995; Li, 1996), Daugulis *et al* (1997) propuseram um modelo não estruturado que con-

sidera o tempo de adaptação do microrganismo às mudanças nas condições ambientais. Para isso, introduziram o conceito de taxa dinâmica de crescimento específico, o qual incorpora o mecanismo adaptativo da célula, ponderando a taxa específica de crescimento pelo tempo de resposta às mudanças no ambiente. Tal conceito implica uma situação na qual as células exibem uma taxa de crescimento menor ou igual à taxa de crescimento caracterizada pelas condições instantâneas da cultura, sendo um reflexo das condições de um tempo passado. A partir deste conceito, elaborou-se um modelo para descrever o comportamento oscilatório em processo contínuo de fermentação alcoólica empregando *Zymomonas mobilis*.

Em tal modelo considera-se que as células são incapazes de responder instantaneamente às mudanças no meio e que há um atraso na resposta metabólica do microrganismo, ou seja, há uma pequena diferença de tempo entre a mudança no meio e a resposta metabólica. Dessa forma, o efeito do aumento na concentração de etanol torna-se mais acentuado para o microrganismo, sendo necessária a inclusão de um termo, Z , que é uma média ponderada da taxa de variação da concentração de etanol no meio com o tempo de atraso da resposta metabólica:

$$Z(t) = \int_{-\infty}^t \frac{dP}{dt} \Big|_t \psi_Z(\tau) d\tau$$

Nesta equação, o termo que pondera a concentração de etanol num tempo passado é $\psi_Z(\tau)$, o qual é dado pela equação:

$$\psi_Z(\tau) = \beta^2 \cdot (t - \tau) \cdot e^{-\beta \cdot (t - \tau)}$$

onde τ é o tempo no passado e t é o tempo corrente.

O máximo de $\psi_Z(\tau)$ ocorre quando $\tau = t - 1/\beta$, ou seja, $1/\beta$ h antes do tempo atual. Em outras palavras, a mudança na concentração de etanol que ocorre $1/\beta$ h antes do tempo atual tem maior significância. O parâmetro β indica, portanto, a magnitude do tempo da resposta metabólica.

De modo a facilitar a estimativa dos parâmetros, uma função hiperbólica $f_\mu(Z(t))$ foi proposta como uma aproximação do efeito de $Z(t)$ no crescimento celular:

$$f_{\mu}(Z(t)) = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{e^{\lambda \cdot Z(t) - \delta} - e^{-\lambda \cdot Z(t) + \delta}}{e^{\lambda \cdot Z(t) - \delta} + e^{-\lambda \cdot Z(t) + \delta}} \right)$$

onde λ e δ são parâmetros estimados a partir dos dados experimentais, os quais representam a intensidade do efeito de inibição causada pela taxa de mudança na concentração de etanol média ponderada $Z(t)$. Assim, f_{μ} é o fator de inibição a ser introduzido na expressão da taxa dinâmica de crescimento específico $\mu(S, P, Z)$, definida como:

$$\mu(S(t), P(t), Z(t)) = \mu(S(t), P(t)) \cdot f_{\mu}(Z(t))$$

A equação adotada para $\mu(S, P)$ foi proposta por Veeramallu e Agrawal (1990):

$$\mu(S, P) = \frac{\mu_{\max} S \left(1 - \left(\frac{P}{P_{ma}} \right)^a \right) \left(1 - \left(\frac{P - P_{ob}}{P_{mb} - P_{ob}} \right)^b \right)}{K_s + S + \frac{S(S - S_i)}{K_i - S_i}}$$

A velocidade de formação de produto Q_p foi descrita utilizando-se a equação de Lee e Rogers (1983):

$$Q_p = Q_{p\max} \cdot \frac{S}{K_{mp} + S} \cdot \left(1 - \left(\frac{P}{P_{me}} \right)^a \right)$$

Dessa forma, as equações que compõem o modelo proposto por Daugulis *et al* (1997) são as seguintes:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= (\mu(S, P, Z) - D - \sigma(t) \cdot D_e) \cdot X \\ \frac{dS}{dt} &= -\frac{1}{Y_{P/S}} \cdot Q_p \cdot X + D \cdot S_0 - (\sigma(t) \cdot D_e + D) \cdot S \\ \frac{dP}{dt} &= Q_p \cdot X + \sigma(t) \cdot D \cdot P_e - (\sigma(t) \cdot D_e + D) \cdot P \\ \frac{dZ}{dt} &= \beta \cdot (W - Z) \\ \frac{dW}{dt} &= \beta \cdot (Q_p \cdot X + \sigma(t) \cdot D \cdot P_e - (\sigma(t) \cdot D_e + D) \cdot P - W) \end{aligned}$$

Tal modelo foi proposto para descrever oscilações forçadas, ou seja, experimentos em que etanol exógeno foi adicionado, de modo a forçar a inibição. Os termos D_e , P_e e $\sigma(t)$ representam esta porção exógena de etanol. Para oscilações forçadas tem-se que $\sigma(t)=1$ e para oscilações não forçadas (naturais) tem-se que $\sigma(t)=0$. Como o objetivo do presente trabalho é estudar a ocorrência de oscilações não forçadas, as equações de balanço de massa foram simplificadas às seguintes formas:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= (\mu(S, P, Z) - D) \cdot X \\ \frac{dS}{dt} &= D \cdot (S_0 - S) - \frac{1}{Y_{P/S}} \cdot Q_p \cdot X \\ \frac{dP}{dt} &= Q_p \cdot X - D \cdot P \\ \frac{dZ}{dt} &= \beta \cdot (W - Z) \\ \frac{dW}{dt} &= \beta \cdot (Q_p \cdot X - D \cdot P - W) \end{aligned}$$

As equações referentes a $\frac{dZ}{dt}$ e $\frac{dW}{dt}$ são resultantes da diferenciação de $Z(t)$ em relação a t , onde $W(t)$ é uma variável intermediária, a qual é também uma média ponderada da taxa de mudança da concentração de etanol prévia:

$$W(t) = \int_{-\infty}^t \frac{dP}{dt} \Big|_t \psi_W(\tau) d\tau$$

$$\text{onde: } \psi_W(\tau) = \beta^2 \cdot e^{-\beta \cdot (t - \tau)}$$

Para a simulação das curvas, Daugulis *et al* (1997) utilizaram os parâmetros apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Valores dos parâmetros usados por Daugulis *et al.* (1997)

Parâmetro	Veeramallu e Agrawal (1990)	Lee e Rogers (1983)
μ_{\max} (h ⁻¹)	0,41	
P_{ob} (g.L ⁻¹)	50,0	
P_{ma} (g.L ⁻¹)	217,0	
P_{me} (g.L ⁻¹)		127,0
K_s (g.L ⁻¹)	0,5	
K_i (g.L ⁻¹)	200,0	
S_i (g.L ⁻¹)	80,0	
K_{mp} (g.L ⁻¹)		0,5

Para esta simulação, $D=0,05 \text{ h}^{-1}$, $S_0=200 \text{ g.L}^{-1}$, $Qp_{\text{máx}}=2,2 \text{ g.g}^{-1}\text{h}^{-1}$, $Y_{p/S}=0,495 \text{ g.g}^{-1}$, $Z(0)=0$ e $W(0)=0$. Os parâmetros α , β , λ , δ , a e b foram ajustados por Daugulis *et al* (1997) a estas condições obtendo-se os seguintes valores: $\alpha = 11,25$; $\beta=0,03178 \text{ h}^{-1}$; $\lambda = 7,586 \text{ L.g}^{-1}\text{h}$; $\delta=0,515$; $a = 0,2038$ e $b = 1,715$.

Sendo assim, o presente trabalho apresenta resultados de estudos sobre o modelo de Daugulis *et al* (1997), nos quais buscou-se compreender as hipóteses postuladas na formulação do modelo, bem como sua estrutura. Os estudos foram completados através de simulações nas quais perturbações do tipo degrau na taxa de diluição e na concentração de substrato na alimentação foram efetuadas.

3. Materiais e Métodos

A integração numérica das equações propostas no modelo foi realizada utilizando-se o método de Runge-Kutta-Gill de 4ª ordem com passo variável, desenvolvido em linguagem de programação *Fortran*. Obteve-se a solução numérica de cada modelo para as diversas condições simuladas.

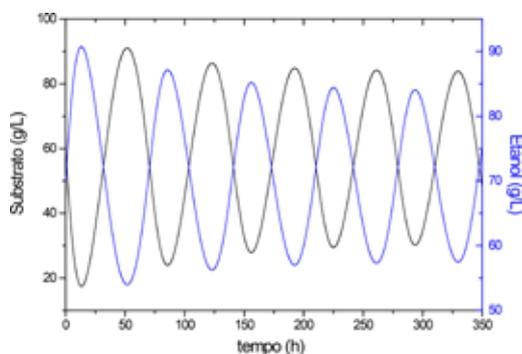


Figura 1 – Concentração de substrato e produto ao longo do tempo

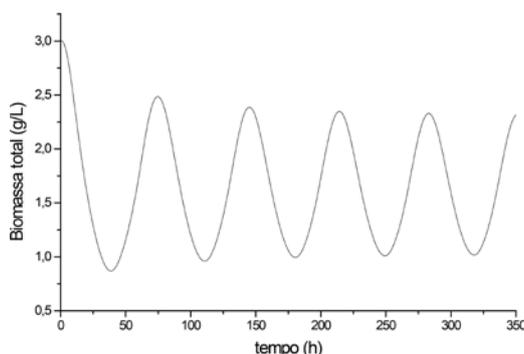


Figura 2 – Biomassa total ao longo do tempo

Visando verificar a extensão da aplicabilidade do modelo e extrapolar o comportamento oscilatório num processo contínuo de fermentação, foram realizadas perturbações do tipo degrau nas variáveis taxa de diluição e concentração de substrato na alimentação. A análise dos resultados obtidos a partir dessas perturbações foi utilizada para melhor entender tanto o comportamento oscilatório do processo quanto para verificar a validade das hipóteses assumidas no modelo.

4. Resultados e Discussão

As Figuras 1 e 2 mostram o comportamento das variáveis de estado segundo o modelo de Daugulis *et al* (1997) para os valores de referência da taxa de diluição e da concentração de substrato na alimentação. Oscilações não amortecidas são observadas para as variáveis de estado e o modelo foi capaz de reproduzir, com sucesso, o comportamento dos dados experimentais de Ghommidh *et al* (1989), validando, assim, o conceito de taxa dinâmica de crescimento específico introduzido neste modelo.

As perturbações do tipo degrau na taxa de diluição e na concentração de substrato na alimentação foram introduzidas na simulação para tempos de integração superiores a 200 h.

Os perfis de concentração de produto, substrato e biomassa obtidos nestas simulações são mostrados nas Figuras 3 a 12.

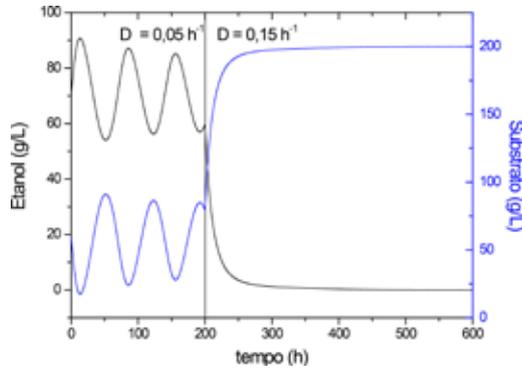


Figura 3 – Comportamento das variáveis de estado para uma perturbação degrau na taxa de diluição (D) de 0,05 para 0,15 h^{-1}

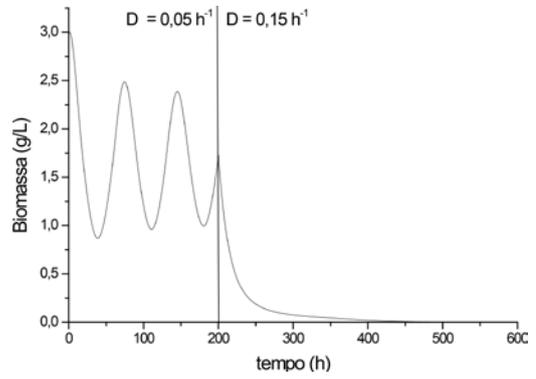


Figura 4 – Concentração de biomassa para uma perturbação degrau na taxa de diluição (D) de 0,05 para 0,15 h^{-1}

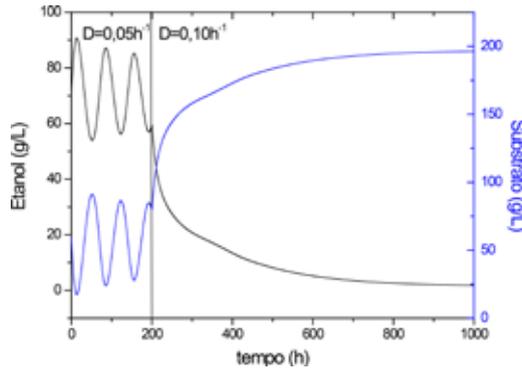


Figura 5 – Comportamento das variáveis de estado para uma perturbação degrau em D de 0,05 para 0,10 h^{-1} (ampliação do horizonte de integração)

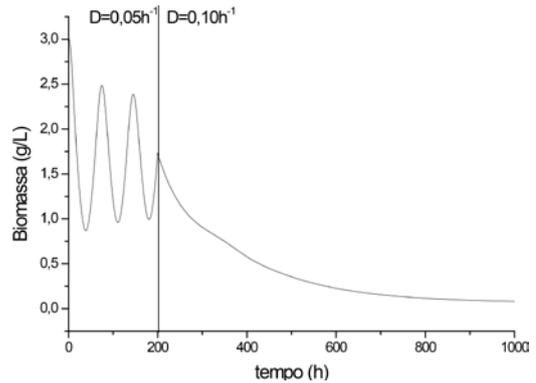


Figura 6 – Concentração de biomassa para uma perturbação degrau na taxa de diluição (D) de 0,05 para 0,10 h^{-1} (ampliação do horizonte de integração)

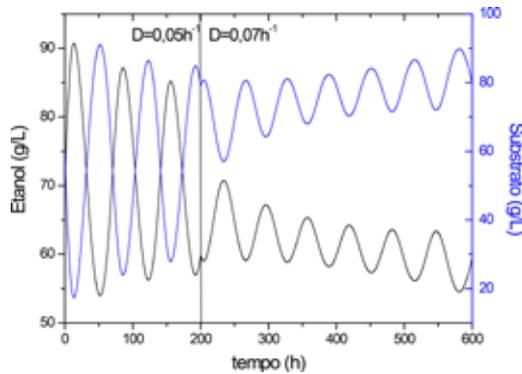


Figura 7 – Comportamento das variáveis de estado para uma perturbação degrau na taxa de diluição (D) de 0,05 para 0,07 h^{-1}

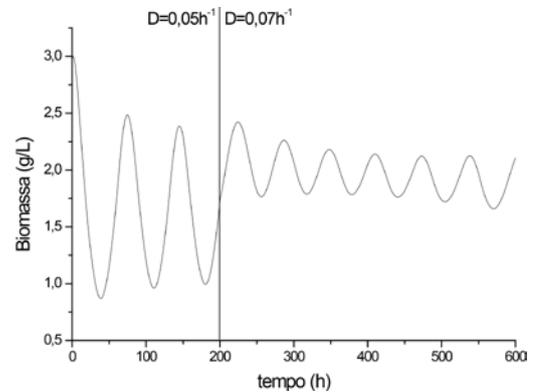


Figura 8 – Concentração de biomassa para uma perturbação degrau na taxa de diluição (D) de 0,05 para 0,07 h^{-1}

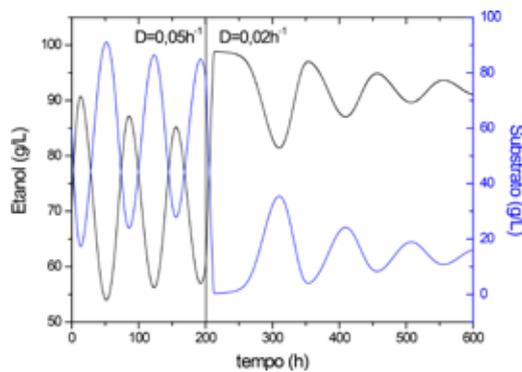


Figura 9 – Comportamento das variáveis de estado para uma perturbação degrau na taxa de diluição (D) de 0,05 para 0,02 h^{-1}

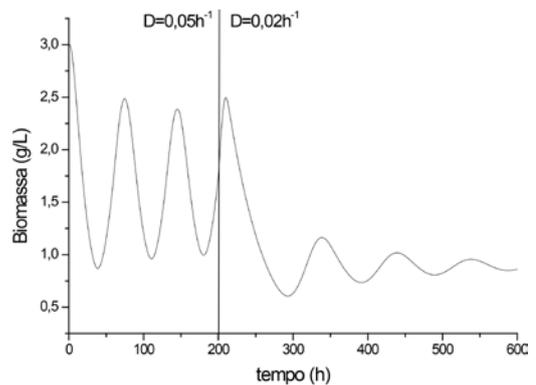


Figura 10 – Concentração de biomassa para uma perturbação degrau na taxa de diluição (D) de 0,05 para 0,02 h^{-1}

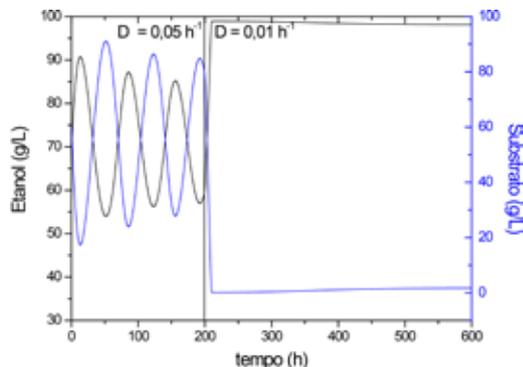


Figura 11 – Comportamento das variáveis de estado para uma perturbação degrau na taxa de diluição (D) de 0,05 para 0,01 h^{-1}

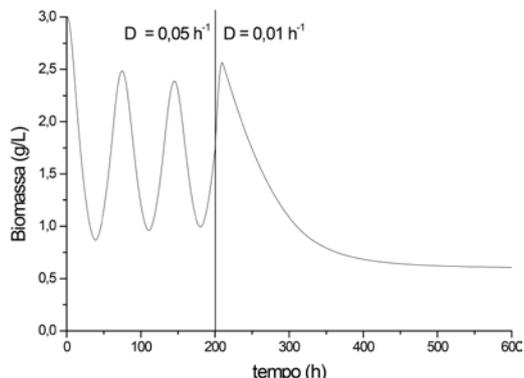


Figura 12 – Concentração de biomassa para uma perturbação degrau na taxa de diluição (D) de 0,05 para 0,01 h^{-1}

Observa-se que quando D é alterado de 0,05 h^{-1} para 0,15 h^{-1} , o processo migra estavelmente, sem oscilações, para o estado estacionário de lavagem. A perturbação é suficientemente elevada a ponto de provocar o *washout* no reator.

Para a perturbação $D=0,05h^{-1} \rightarrow D=0,1h^{-1}$, verifica-se uma transição também estável para um novo estado estacionário no qual muito pouco etanol e biomassa são produzidos e o substrato residual é alto. A taxa de diluição imposta é tal que o tempo de residência para o processo é baixo, limitando substancialmente a conversão do substrato em etanol e biomassa.

Para perturbações da taxa de diluição para valores menores que o de referência, as oscilações tendem a se amortizar e o processo tende a se estabilizar em um novo estado estacionário no qual mais etanol e menos biomassa é produzida. Para a perturbação para o menor valor de D ($D=0,05h^{-1} \rightarrow D=0,01h^{-1}$), a transição para o estado estacionário final ocorre estavelmente, com maior produção de etanol e quase completa conversão do substrato, além de uma pequena formação de biomassa. No novo estado estacionário, não se verificam oscilações no comportamento das variáveis de estado.

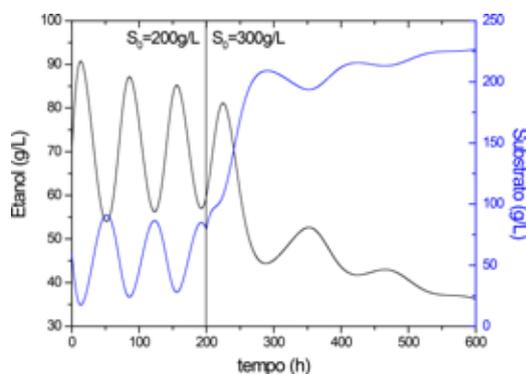


Figura 13 - Comportamento das variáveis de estado para uma perturbação degrau na concentração de substrato na alimentação (S_0) de 200 para 300 $g.L^{-1}$

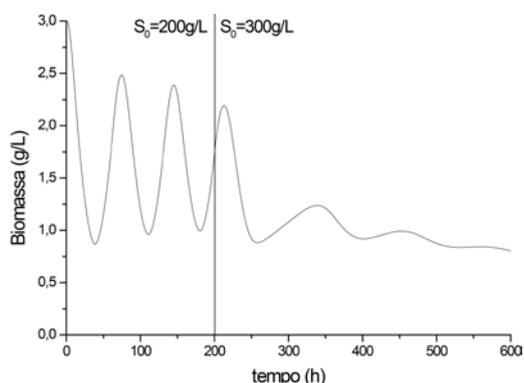


Figura 14 – Concentração de biomassa para uma perturbação degrau na concentração de substrato na alimentação (S_0) de 200 para 300 $g.L^{-1}$

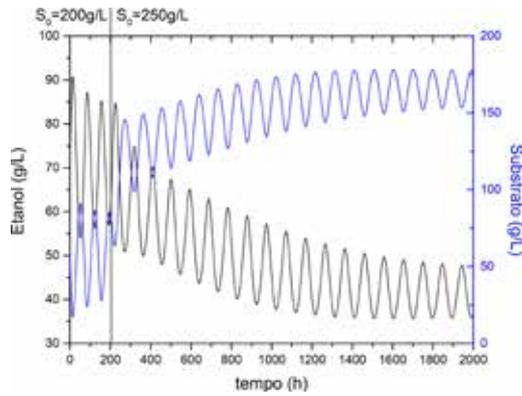


Figura 15 - Comportamento das variáveis de estado para uma perturbação degrau em S_0 de 200 para 250 g.L^{-1} (ampliação do horizonte de integração)

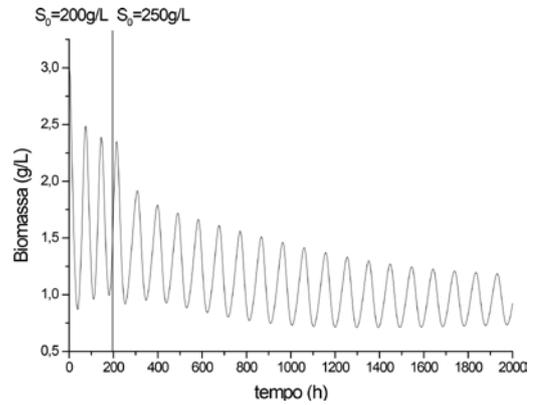


Figura 16 – Concentração de biomassa para uma perturbação degrau em S_0 de 200 para 250 g.L^{-1} (ampliação do horizonte de integração)

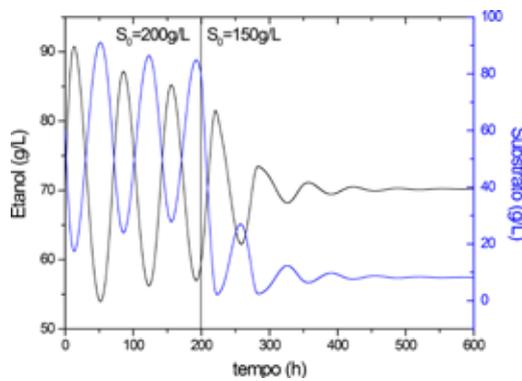


Figura 17 - Comportamento das variáveis de estado para uma perturbação degrau na concentração de substrato na alimentação (S_0) de 200 para 150 g.L^{-1}

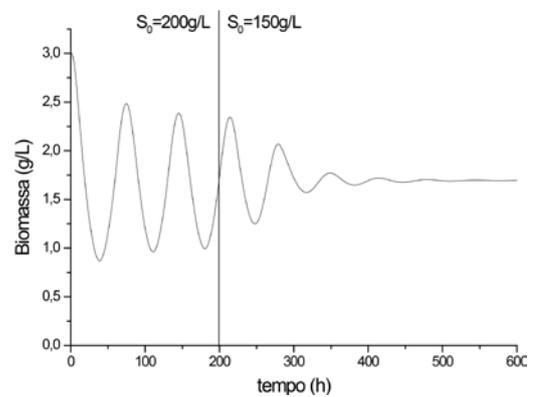


Figura 18 – Concentração de biomassa para uma perturbação degrau na concentração de substrato na alimentação (S_0) de 200 para 150 g.L^{-1}

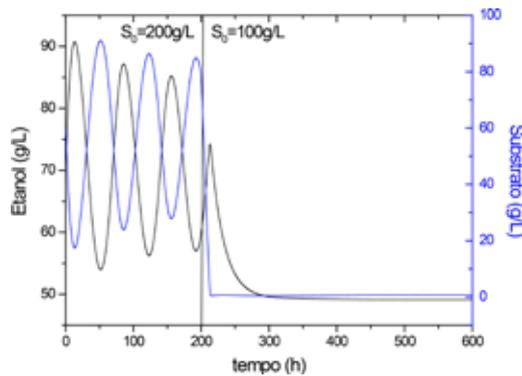


Figura 19 - Comportamento das variáveis de estado para uma perturbação degrau na concentração de substrato na alimentação (S_0) de 200 para 100 g.L^{-1}

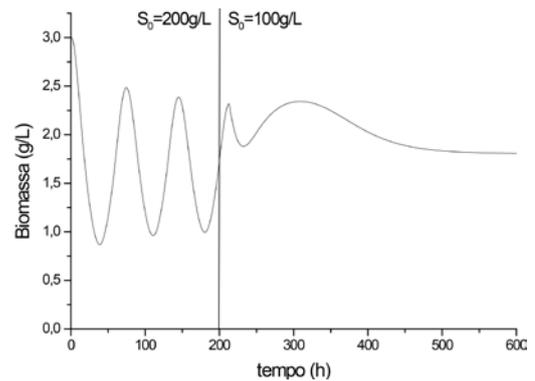


Figura 20 – Concentração de biomassa para uma perturbação degrau na concentração de substrato na alimentação (S_0) de 200 para 100 g.L^{-1}

Com relação às perturbações na concentração de substrato na alimentação, observa-se que na grande maioria dos casos, o processo desloca-se para um novo estado estacionário acompanhado por oscilações amortecidas em suas variáveis de estado. O amortecimento das

oscilações ocorre mais rapidamente para aquelas perturbações nas quais a concentração de substrato na alimentação é mudada para valores menores que o de referência.

Para a perturbação $S_0=200 \text{ g.L}^{-1} \rightarrow S_0=100 \text{ g.L}^{-1}$, a transição de estado ocorre sem oscila-

ções na concentração de substrato e produto, com a concentração de biomassa apresentando um comportamento de difícil classificação.

Para a perturbação $S_0=200 \text{ g.L}^{-1} \rightarrow S_0=250 \text{ g.L}^{-1}$, o processo passa de um estado estacionário para outro com oscilações nas concentrações de etanol, substrato e biomassa, as quais tendem a se sustentar no novo estado estacionário. As oscilações sustentadas no novo estado estacionário podem ser atribuídas ao fato de que neste estado as condições operacionais são próximas às de referência, para as quais um comportamento oscilatório sustentado foi verificado.

5. Conclusões

Para as condições de referência adotadas de taxa de diluição e de concentração de substrato na alimentação, o modelo exhibe compor-

tamento oscilatório sustentado para as variáveis de processo. Contudo, perturbações nessas condições de referência podem conduzir a comportamentos diferentes deste padrão, podendo ser observadas oscilações amortecidas e não amortecidas para as variáveis de estado dependendo da situação.

O modelo de Daugulis *et al* (1997) não faz diferenciação da população microbiana em células viáveis e não viáveis como o faz os modelos de Ghommidh *et al* (1989) e de Jarzebski (1992) e, no entanto, descreve melhor os mecanismos adaptativos da célula, sendo neste aspecto, um modelo mais robusto que os outros dois.

O modelo estudado pode ser utilizado para a descrição do comportamento oscilatório em fermentações alcoólicas contínuas desde que os parâmetros dos modelos sejam estimados novamente a partir de dados experimentais do próprio processo, adequando-os às condições vigentes de operação.

6. Referências

AGRAWAL, M.; MAO, Z.; CHEN, R.R. Adaptation yields a highly efficient xylose-fermenting *Zymomonas mobilis* strain. **Biotechnology and Bioengineering**. v. 108 (4), p. 777-785, 2011.

BAI, F. W.; ANDERSON, W. A.; MOO-YOUNG, M. Ethanol fermentation technologies from sugar and starch feedstocks. **Biotechnology Advances**. v. 26 (1), p. 89-105, 2008.

BAILEY, J. A.; OLLIS, D. F. **Biochemical engineering fundamentals**, 2nd Edition. New York: Mc.Graw-Hill, 1986.

BONOMI, A.; SCHMIDELL, W. Modelagem matemática e simulação de processos fermentativos. In: SCHMIDELL, W.; LIMA, U. A.; AQUARONE, E.; BORZANI, W. **Biociencia Industrial: Engenharia Bioquímica**. São Paulo: Edgard Blücher Ltda., 2001. v. 2, p. 123-178.

BRUCE, L. J.; AXFORD, D. B.; CISZEK, B.; DAUGULIS, A. J. Extractive fermentation by *Zymomonas mobilis* and the control of oscillatory behaviour. **Biotechnology Letters**. v. 13, p. 291-296, 1991.

CECCATO-ANTONINI, S. R. **Microbiologia da fermentação alcoólica: a importância do monitoramento microbiológico em destilarias**. São Carlos. EdUFSCar, 2010. 105p.

CHEN, R.; AGRAWAL, M. Industrial applications of a novel aldo/keto reductase of *Zymomonas mobilis*. US Patent Application 20120196342. 2012.

CHEN, R.; WANG, Y.; SHIN, H.; AGRAWAL, M.; MAO, Z. Strains of *Zymomonas mobilis* for fermentation of biomass. US Patent Application 2009269797. 2009.

COMBERBACH, D. M.; GHOMMIDH, C.; BU'LOCK, J. D. Steady-state stability and dynamic behavior of continuous ethanol fermentation at high cell densities. **Enzyme and Microbial Technology**. v. 9, p. 676-684, 1987.

DAUGULIS, A. J.; McLELLAN, P. J.; LI, J. Experimental Investigation and Modeling of Oscillatory Behavior in the Continuous Culture of *Zymomonas mobilis*. **Biotechnology and Bioengineering**. v. 56, p. 99-105, 1997.

FERRAZ, A. I.; RODRIGUES, A.C. **Biotecnologia, Ambiente e Desenvolvimento Sustentável**. PubIndústria. 2011. 282p.

GHOMMIDH, C.; VAIJA, J.; BOLARINWA, S.; NAVARRO, J. M. Oscillatory behaviour of *Zymomonas* in continuous cultures: A simple stochastic model. **Biotechnology Letters**. v. 11, p. 659-664, 1989.

JARZEBSKI, A. B. Modelling of oscillatory behaviour in continuous ethanol fermentation. **Biotechnology Letters**. v. 14, p. 137-142, 1992.

LEE, K. J., ROGERS, P. L. The fermentation kinetics of ethanol production by *Zymomonas mobilis*. **The Chemical Engineering Journal**. v. 27, p. B31-B38, 1983.

LI, J. **Experimental investigation and mathematical modelling of oscillatory behaviour in the ethanol fermentation by *Zymomonas mobilis***. 1996. Ph.D. Thesis, Queen's University, Kingston, Ontario., 1996

LI, J., McLELLAN, P. J., DAUGULIS, A. J. Inhibition effects of ethanol concentration history and ethanol concentration change rate on *Zymomonas mobilis*. **Biotechnology Letters**. v. 17, p. 321-326, 1995.

McLELLAN, P. J.; DAUGULIS, A. J.; LI, J. The incidence of oscillatory behavior in the continuous fermentation of *Zymomonas mobilis*. **Biotechnology Progress**. v. 15 (4), p. 667-680, 1999.

OLIVEIRA, S. C. **Modelagem Matemática de um Processo Contínuo de Fermentação Alcoólica em Reator Tipo Torre com Reciclo de Leveduras Floculantes**. 2000. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola Politécnica, USP, São Paulo, 2000.

PEREGO Jr., L. **Fermentação Alcoólica Contínua de Mosto de Melaço: Influência da Concentração do Mosto e da Vazão Específica de Alimentação na Estabilidade do Sistema a 32°C**. 1979. Dissertação (Mestrado em Ciências), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, São Paulo, 1979.

PHISALAPHONG, M.; SRIRATTANA N.; TANTHAPANICHAKOON, W. Mathematical modeling to investigate temperature effect on kinetic parameters of ethanol fermentation. **Biochemical Engineering Journal**. v. 28 (1), p. 36-43, 2006.

RASH, M.; BARKER, G. C.; SACHAU, K.; JAKOBSEN, M.; ARNEBORG, N. Characterisation and modeling of oscillatory behavior related to reuterin production by *Lactobacillus reuteri*. **International Journal of Food Microbiology**. v. 73 (2,3), p. 383-394, 2002.

ROGERS, P.L.; JEON, Y.J.; LEE, K.J.; LAWFOORD, H.G. *Zymomonas mobilis* for fuel ethanol and higher value products. **Advance Biochemistry Engineering/Biothecnology**. v.108, p. 263-288. 2007.

SEO, J.S.; CHONG, H.; PARK, H. S.; YOON, K.O.; JUNG, C.; KIM, J.J.; HONG, J.H.; KIM, H.; KIM, J.H.; KIL, J.I.; PARK, C.J.; OH, H.M.; LEE, J.S.; JIN, S.J.; UM, H.W.; LEE, H.J.; OH, S.J.; KIM, J.Y.; KANG, H.L.; LEE, S.Y.; LEE, K.J.; KANG, H.S. The genome sequence of the ethanologenic bacterium *Zymomonas mobilis* ZM4. **Nature Biotechnology**. v. 23(1), p.63-68. 2005.

TAO, F.; MIAO, J.Y.; SHI, G.Y.; ZHANG, K.C. Ethanol fermentation by an acid-tolerant *Zymomonas mobilis* under non-sterilized condition. **Process Biochemistry**. v. 40(1), p. 183-187. 2005.

VEERAMALLU, U., AGRAWAL, P. A structured kinetic model for *Zymomonas mobilis* ATCC10988. **Biotechnology and Bioengineering**. v. 36, p. 694–704, 1990.