

**Table S2 - The performance of 133 features**

Feature	Feature evaluation*				
	ACC	MCC	AUC	KL	DD
<b>Mutation site, sequence features</b>					
EntropySub	0.73	0.32	0.76	0.21	0.30
EntropySuper	0.59	0.16	0.66	0.47	0.08
RelEntropySub	0.70	0.24	0.73	0.24	0.18
RelEntropySuper	0.59	0.16	0.66	0.48	0.07
PHC	0.68	0.22	0.71	0.26	0.13
HydrophobWT	0.60	0.11	0.60	0.39	0.03
HydrophobMut	0.54	0.07	0.55	0.57	0.01
HydrophobDiff	0.59	0.10	0.61	0.42	0.04
VolumeDiff	0.54	0.05	0.55	0.52	0.01
ChargeDiff	0.41	0.01	0.51	1.02	0.00
Grantham	0.52	0.01	0.50	0.57	0.00
Unusual	0.82	0.04	0.48	0.01	0.00
NonPolarWT	0.54	0.13	0.58	0.63	0.04
PolarWT	0.33	0.09	0.52	1.57	0.02
ChargedWT	0.33	0.06	0.51	1.50	0.01
NonPolarMut	0.52	-0.04	0.45	0.50	0.00
PolarMut	0.48	-0.02	0.48	0.68	0.00
ChargedMut	0.56	-0.02	0.48	0.41	0.00
NonPolar2Charged	0.80	0.09	0.52	0.00	0.02
NonPolar2Polar	0.78	0.04	0.48	0.00	0.00
NonPolar2NonPolar	0.72	0.05	0.51	0.07	0.00
Polar2Charged	0.19	0.06	0.49	2.48	0.01
Polar2Polar	0.17	0.04	0.48	2.60	0.01
Polar2NonPolar	0.22	0.04	0.49	2.22	0.01
Charged2Charged	0.18	0.04	0.47	2.53	0.00
Charged2Polar	0.24	-0.01	0.47	1.98	0.00
Charged2NonPolar	0.22	0.03	0.50	2.14	0.00
DisorderRegion	0.50	-0.02	0.47	0.60	0.00
<b>Mutation site, structure features</b>					
SolvAccessWT	0.58	0.19	0.70	0.53	0.11
SolvAccessMut	0.55	0.16	0.67	0.63	0.09
SolvAccessDiff	0.50	0.02	0.51	0.65	0.00
RelSolvAccessWT	0.61	0.19	0.71	0.44	0.12
RelSolvAccessMut	0.55	0.16	0.67	0.63	0.09
RelSolvAccessDiff	0.50	-0.01	0.51	0.62	0.00
BuryWT	0.87	0.08	0.48	0.10	0.01
BuryMut	0.83	0.11	0.52	0.00	0.02
IsLigand	0.20	0.02	0.48	2.33	0.00
InStruct	0.71	-0.01	0.48	0.05	0.00
HelixBreaker	0.20	-0.03	0.47	2.23	0.01
TurnBreaker	0.57	-0.03	0.47	0.37	0.00
Bfactor	0.57	0.16	0.69	0.55	0.13
normBfactor	0.57	0.16	0.69	0.55	0.11
sBfactor	0.62	0.20	0.70	0.44	0.17
snormBfactor	0.62	0.20	0.70	0.43	0.15
ddGPoPMuSiC	0.68	0.18	0.67	0.22	0.10
ddGratioFoldX	0.77	0.16	0.65	0.04	0.08
<b>Neighborhood defined by sequence distance, sequence features</b>					
AA20D	0.67	0.22	0.72	0.29	0.17
EntropySubAA	0.68	0.25	0.74	0.30	0.26
EntropySuperAA	0.48	0.11	0.56	0.83	0.05
RelEntropySubAA	0.67	0.25	0.73	0.31	0.23
RelEntropySuperAA	0.48	0.12	0.56	0.84	0.05
HydroAvgWT	0.56	0.10	0.59	0.52	0.02

HydroAvgMut	0.51	0.03	0.52	0.61	0.00
HydroAvgDiff	0.59	0.11	0.61	0.41	0.04
NonPolarAA	0.55	0.07	0.59	0.52	0.03
PolarAA	0.57	0.07	0.55	0.46	0.01
ChargedAA	0.57	0.06	0.54	0.46	0.01
NPCAA	0.63	0.11	0.61	0.30	0.04
PosAA	0.49	0.02	0.53	0.68	0.00
NegAA	0.56	0.04	0.51	0.45	0.00
NetChargeAA	0.50	-0.04	0.48	0.56	0.00
PNNA	0.54	0.06	0.54	0.53	0.01

**Neighborhood defined by sequence distance, structure features**

HydroMomentWT	0.55	0.02	0.52	0.46	0.00
HydroMomentMut	0.49	-0.04	0.46	0.60	0.00
HydroMomentDiff	0.69	0.10	0.59	0.14	0.03
SolvAccessAA	0.56	0.05	0.58	0.48	0.05
RelSolvAccessAA	0.57	0.06	0.58	0.45	0.03
BfactorAA	0.51	0.10	0.63	0.72	0.06
normBfactorAA	0.51	0.10	0.63	0.71	0.06
sBfactorAA	0.52	0.11	0.64	0.67	0.06
snormBfactorAA	0.52	0.11	0.64	0.67	0.06
AA2FT	0.71	0.05	0.57	0.08	0.14
AA2Ligand	0.63	0.02	0.54	0.23	0.15
AA2FTLigand	0.63	0.04	0.55	0.24	0.12

**Neighborhood defined by Euclidean distance, structure features**

Eucl20D	0.75	0.32	0.79	0.17	0.32
EuclContact	0.64	0.16	0.66	0.34	0.07
EntropySubEucl	0.68	0.25	0.74	0.30	0.29
EntropySuperEucl	0.50	0.14	0.57	0.81	0.07
RelEntropySubEucl	0.69	0.26	0.74	0.27	0.26
RelEntropySuperEucl	0.50	0.13	0.57	0.81	0.07
HydroAvgEucl	0.57	0.11	0.59	0.49	0.03
HydroWTOverAvgEucl	0.60	0.10	0.58	0.38	0.02
HydroMutoverAvgEucl	0.54	0.07	0.57	0.57	0.02
NonPolarEucl	0.64	0.15	0.64	0.32	0.06
PolarEucl	0.57	0.03	0.54	0.42	0.00
ChargedEucl	0.60	0.14	0.62	0.42	0.06
NPCEucl	0.63	0.17	0.66	0.36	0.08
PosEucl	0.65	0.15	0.62	0.29	0.08
NegEucl	0.61	0.07	0.55	0.32	0.01
NetChargeEucl	0.55	0.04	0.56	0.48	0.04
PNNEucl	0.64	0.14	0.63	0.30	0.08
SolvAccessEucl	0.49	0.03	0.51	0.70	0.00
RelSolvAccessEucl	0.50	0.03	0.53	0.66	0.00
BfactorEucl	0.52	0.11	0.67	0.68	0.10
normBfactorEucl	0.52	0.11	0.67	0.68	0.10
sBfactorEucl	0.52	0.12	0.68	0.68	0.11
snormBfactorEucl	0.52	0.12	0.68	0.68	0.11
Eucl2FT	0.66	0.10	0.58	0.23	0.15
Eucl2Ligand	0.51	-0.01	0.52	0.59	0.00
Eucl2FTLigand	0.51	0.00	0.52	0.58	0.00
Hbond_6A	0.59	0.07	0.59	0.39	0.13
SaltBridge_6A	0.53	-0.03	0.47	0.48	0.00
Hbond_2layers	0.55	0.12	0.61	0.57	0.04
SaltBridge_2layers	0.49	-0.03	0.47	0.60	0.00

**Neighborhood defined by topological distance, structure features**

DT20D	0.71	0.27	0.75	0.23	0.19
-------	------	------	------	------	------

DTContact	0.60	0.12	0.63	0.41	0.05
EntropySubDT	0.68	0.26	0.75	0.31	0.27
EntropySuperDT	0.53	0.13	0.60	0.68	0.06
RelEntropySubDT	0.68	0.25	0.75	0.29	0.26
RelEntropySuperDT	0.51	0.13	0.59	0.73	0.05
HydroAvgDT	0.63	0.17	0.66	0.35	0.08
HydroWToverAvgDT	0.56	0.07	0.55	0.49	0.01
HydroMutoverAvgDT	0.53	0.09	0.60	0.60	0.02
NonPolarDT	0.63	0.16	0.65	0.36	0.07
PolarDT	0.56	0.04	0.56	0.46	0.01
ChargedDT	0.51	0.01	0.51	0.61	0.00
NPCDT	0.64	0.17	0.65	0.32	0.08
PosDT	0.51	-0.02	0.48	0.57	0.00
NegDT	0.46	0.05	0.53	0.86	0.01
NetChargeDT	0.53	0.01	0.52	0.53	0.00
PNNDT	0.46	0.05	0.53	0.85	0.01
SolvAccessDT	0.62	0.16	0.65	0.40	0.07
RelSolvAccessDT	0.61	0.16	0.66	0.42	0.08
BfactorDT	0.53	0.13	0.68	0.66	0.11
normBfactorDT	0.53	0.13	0.68	0.67	0.11
sBfactorDT	0.54	0.14	0.69	0.65	0.15
snormBfactorDT	0.54	0.14	0.69	0.65	0.14
DTcount	0.65	0.17	0.66	0.32	0.07
DTcountType0	0.70	0.15	0.62	0.17	0.05
DTcountType1	0.61	0.10	0.59	0.36	0.02
DTcountType2	0.57	0.10	0.59	0.50	0.05
DTcountType3	0.64	0.14	0.62	0.32	0.07
DTcountType4	0.58	0.12	0.60	0.46	0.06

\* ACC = accuracy, MCC = Matthews correlation coefficient, AUC = area under the curve, KL = Kullback-Leibler divergence, DD = distribution distance. These values were calculated from a ten-fold cross-validation of each feature.