

Supplemental Table 1. Identification of critical residues													
DENV3 mapping data for DENV-specific DII-FL region binding human mAbs													
mAb	Antibody reactivity to critical residues [Mean (Range)]												
	R73Q	G78D	E79V	W101R	W101G	W101C	N103D	G104E	L107P	L107R	F108I	G111R	
1M4	79 (6)	63 (8)	98 (3)	21 (2)	73 (5)	49 (3)	126 (18)	77 (7)	6 (1)	3 (2)	122 (1)	8 (2)	
5M22	78 (7)	50 (2)	90 (17)	98 (1)	82 (1)	50 (9)	28 (1)	22 (3)	53 (0)	70 (7)	85 (17)	8 (1)	
1M7	79 (16)	77 (18)	92 (45)	4 (7)	48 (14)	16 (6)	166 (47)	91 (17)	35 (3)	42 (11)	117 (24)	24 (4)	
2C7	64 (1)	72 (1)	99 (2)	1 (1)	2 (1)	1 (0)	123 (4)	77 (5)	3 (1)	5 (0)	5 (1)	7 (2)	
1N5	78 (8)	76 (3)	96 (2)	19 (2)	51 (11)	36 (14)	152 (0)	80 (13)	4 (1)	2 (4)	135 (53)	7 (3)	
1C19	1 (1)	0 (0)	25 (2)	123 (12)	119 (5)	74 (3)	123 (3)	97 (5)	73 (4)	87 (26)	116 (10)	64 (0)	
1C18	62 (14)	58 (2)	77 (15)	11 (4)	50 (8)	12 (1)	144 (39)	106 (6)	2 (2)	4 (1)	95 (1)	26 (1)	
1K16	93 (3)	66 (13)	122 (9)	57 (16)	68 (15)	52 (16)	134 (27)	49 (1)	15 (4)	2 (1)	98 (17)	7 (2)	
1N8	81 (5)	82 (5)	92 (35)	5 (3)	1 (11)	4 (5)	180 (6)	95 (9)	2 (1)	6 (6)	120 (27)	6 (6)	
DENV4 mapping data for DENV-specific DII-FL region binding human mAbs													
mAb	Antibody reactivity to critical residues [Mean (Range)]												
	K26A	R73A	G78A	E79A	R99A	G100A	W101A	G104A	G106A	L107A	F108A	K110A	G111A
1M12.2	119 (25)	149 (50)	87 (18)	70 (11)	16 (1)	43 (3)	0 (2)	44 (2)	37 (16)	4 (9)	5 (5)	34 (2)	22 (12)
1M6.2	100 (8)	106 (17)	76 (7)	83 (19)	73 (10)	52 (10)	0 (0)	53 (27)	50 (2)	17 (4)	74 (5)	78 (2)	68 (19)
2J21	109 (26)	130 (21)	15 (3)	28 (11)	41 (9)	32 (6)	89 (9)	40 (3)	123 (14)	1 (3)	147 (30)	18 (2)	18 (4)
5M22	24 (4)	91 (14)	95 (10)	91 (11)	61 (14)	87 (23)	80 (1)	84 (37)	101 (4)	103 (5)	99 (10)	55 (4)	63 (8)
1I17	85 (4)	112 (17)	84 (28)	85 (8)	63 (20)	58 (9)	23 (7)	67 (0)	14 (7)	76 (19)	107 (18)	49 (4)	49 (13)
2A15	96 (10)	89 (10)	104 (1)	97 (29)	76 (18)	60 (9)	19 (1)	53 (22)	113 (44)	37 (14)	83 (16)	54 (11)	51 (19)
2C7	91 (7)	154 (46)	56 (11)	109 (41)	73 (4)	66 (39)	0 (0)	53 (0)	120 (22)	87 (4)	12 (7)	86 (0)	62 (26)
1F12.2	86 (10)	139 (38)	65 (10)	75 (14)	89 (19)	67 (33)	0 (1)	41 (9)	98 (45)	49 (25)	29 (15)	63 (5)	54 (14)
1C19	96 (21)	1 (0)	0 (0)	56 (12)	83 (24)	48 (0)	165 (12)	49 (7)	103 (19)	111 (9)	210 (47)	68 (18)	49 (23)
3H4	106 (0)	140 (10)	74 (7)	76 (4)	94 (50)	55 (10)	0 (2)	53 (21)	124 (2)	119 (9)	62 (42)	70 (8)	74 (33)
1E4	100 (17)	116 (2)	83 (20)	73 (18)	76 (3)	47 (10)	1 (0)	52 (0)	107 (3)	99 (7)	26 (2)	66 (13)	66 (8)
1B19	95 (21)	136 (10)	66 (20)	61 (1)	69 (4)	32 (16)	-1 (1)	41 (7)	96 (13)	99 (1)	85 (25)	52 (15)	54 (5)
1H20	100 (11)	126 (28)	58 (9)	72 (5)	25 (5)	38 (4)	1 (1)	43 (3)	67 (11)	8 (8)	6 (4)	38 (6)	42 (4)
1I16	94 (38)	131 (43)	65 (12)	82 (7)	93 (26)	46 (15)	2 (0)	33 (13)	98 (13)	45 (18)	2 (6)	71 (39)	94 (8)
1L4	100 (20)	128 (4)	76 (14)	79 (8)	68 (4)	47 (1)	-1 (1)	42 (17)	104 (0)	102 (4)	52 (5)	56 (18)	54 (17)
1L6	94 (2)	124 (24)	60 (23)	62 (31)	96 (1)	12 (11)	0 (2)	39 (8)	88 (38)	82 (10)	-3 (3)	68 (6)	77 (16)
2M11	95 (9)	140 (1)	36 (6)	79 (8)	67 (11)	27 (13)	16 (9)	19 (3)	72 (17)	105 (4)	123 (29)	37 (7)	43 (12)
3B4	87 (11)	126 (24)	82 (10)	75 (3)	93 (32)	34 (19)	0 (1)	51 (1)	98 (15)	129 (15)	16 (2)	89 (3)	81 (51)
3D18	110 (33)	115 (25)	75 (20)	78 (19)	104 (15)	67 (32)	3 (11)	50 (14)	113 (6)	135 (15)	-5 (0)	67 (13)	78 (4)
3G5	102 (15)	155 (5)	54 (3)	109 (31)	86 (14)	33 (14)	50 (0)	36 (15)	88 (20)	140 (15)	3 (4)	54 (2)	48 (1)
4E8	109 (15)	130 (3)	55 (21)	49 (0)	101 (12)	11 (12)	-1 (6)	39 (18)	124 (53)	118 (41)	6 (10)	56 (4)	50 (6)
5C8	116 (40)	109 (16)	73 (14)	83 (1)	81 (9)	26 (0)	0 (4)	41 (4)	98 (6)	145 (14)	8 (2)	70 (25)	57 (3)
5K17	111 (37)	193 (71)	56 (30)	105 (1)	88 (5)	51 (5)	2 (0)	22 (0)	29 (2)	109 (37)	149 (17)	74 (2)	81 (10)
DENV4 mapping data for DENV or WNV E binding murine mAbs													
mAb	Antibody reactivity to critical residues [Mean (Range)]												
	G100A	W101A	G104A	G106A	L107A	F108A							
WNV-E18	45 (7)	-1 (1)	32 (11)	87 (34)	165 (77)	141 (19)							
WNV-E28	53 (12)	-2 (0)	50 (9)	97 (14)	132 (33)	117 (15)							
WNV-E60	11 (6)	0 (0)	41 (10)	80 (9)	-1 (1)	2 (3)							
WNV-86	72 (20)	4 (4)	17 (0)	11 (3)	32 (6)	95 (44)							
WNV-106	51 (14)	-1 (0)	15 (2)	1 (1)	8 (2)	123 (17)							
WNV-119	56 (20)	-1 (1)	28 (2)	9 (3)	55 (9)	114 (3)							
DV2 29	59 (15)	0 (0)	57 (33)	117 (8)	76 (1)	1 (1)							
DV2 52	59 (15)	-3 (2)	26 (5)	123 (2)	121 (32)	44 (7)							

*Residue numbering according to PDB #IUZG (DENV E) or #3C6E (DENV prM)

**Antibody reactivity to each critical residue is shown for each mAb as a percentage relative to reactivity to WT protein. Assays were performed at least two times and mean (range) reactivities are shown. Validated critical residues are highlighted in cyan for each mAb.